EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Henri CLAUDE

PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1
—
1904

TITRES ET FONCTIONS

INTERNE DES HOPITAUX (1893)
MÉDAILLE D'OR DES HOPITAUX (1897)
MÉDECIN DES HOPITAUX (1901)

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
Prix Saintour (1896); Prix de thèse (médaille d'argent 1897).
LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
Prix Oulmont (1897).
RÉCOMPENSE A L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
Prix Portal (1898).
LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES
Prix Montyon (1901).

DOCTEUR EN MÉDECINE (1897)
PRÉPARATEUR AU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE (1898)
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE NEUROLOGIE

ENSEIGNEMENT

CONFÉRENCES CLINIQUES DANS LES HOPITAUX
(Saint-Antoine, Pitié, Laënnec, Broussais.)
COURS DE VACANCES FAITS A L'ÉCOLE PRATIQUE DE LA FACULTÉ
(Laboratoire de pathologie générale (1902 et 1903.)

Des travaux dont on trouvera l'exposé ci-après, il nous paraît juste de faire deux catégories. Provoquées par les hasards de l'observation journalière, certaines de ces publications ont trait à des constatations cliniques, anatomiques ou bactériologiques qu'il nous a semblé bon de consigner parce qu'elles apportaient une contribution, intéressante à certains points de vue, à diverses questions de pathologie. Mais nous voudrions surtout mettre en relief ici l'orientation générale d'une série de recherches qui découlent les unes des autres, et sont l'expression de tendances d'esprit plus particulièrement personnelles, inspirées, nous nous hâtons de le reconnaître, par les doctrines des Maîtres avec qui nous avons eu la bonne fortune de vivre en communion d'idées, soit à l'hôpital, soit au laboratoire.

A l'époque où nous avons commencé nos travaux les recherches bactériologiques avaient déjà indiqué la nature infectieuse d'un certain nombre de lésions. Mais le mode de production de ces lésions était encore l'objet d'études à l'ordre du jour quand, nous inspirant des résultats si gros de conséquences obtenus au point de vue de la pathologie générale, par l'expérimentation avec les toxines microbiennes nous avons essayé d'aborder l'étude des altérations viscérales provoquées chez les animaux par les produits bactériens (toxines). En multipliant les

conditions d'intoxication, nous avons réalisé des maladies à évolution aiguë, subaiguë, et chronique, et nous avons pu étudier au point de vue histologique les altérations du système nerveux, du foie et des reins, suivant que les hasards de l'expérience localisaient, plutôt sur un appareil que sur l'autre, l'action pathologique. Dans ce riche matériel d'études nous avons puisé les éléments de nos travaux sur les myélites aiguës et subaiguës, les polynévrites, la poliomyélite expérimentales dont nous avons pu démontrer l'origine toxi-infectieuse et analysé les lésions fines, par l'observation de cas plus ou moins avancés dans leur évolution. La même méthode nous a permis de constater le mode de production et l'évolution des lésions du foie et des reins dans les intoxications microbiennes, dont les effets étaient différents suivant que le poison était introduit à doses massives rapidement mortelles, ou d'une façon progressive à doses croissantes, ou enfin que l'imprégnation par les toxines était maintenue pendant un temps plus ou moins long. Nous avons pu observer ainsi la genèse des cirrhoses hépatiques et des néphrites chroniques dont nous avons réalisé la plupart des types anatomiques.

Mais dans ces expériences, au cours desquelles les lésions anatomiques se constituaient, nous avions souvent regretté de ne pouvoir être renseigné, au moins en ce qui concerne le rein, sur la nature des troubles fonctionnels engendrés par les diverses altérations que nous avions provoquées. Des méthodes d'exploration nouvelles s'imposaient en effet dans les sciences médicales, elles firent leur apparition à l'époque où nous terminions nos premières recherches.

Nous avons alors porté notre attention sur ce nouveau sujet particulièrement digne d'intérêt, et c'est alors que nous avons entrepris cette série de travaux qui dérivaient des connaissances nouvelles introduites en médecine sur la tension osmotique et la concentration moléculaire des solutions, et sur la cryoscopie considérée comme le moyen le plus sûr en pratique pour apprécier la constitution physico-chimique des humeurs de l'orga-

nisme. Ayant reconnu les influences nocives exercées par le défaut d'isotonie des solutions introduites dans le milieu sanguin, nous avons recherché les correctifs à apporter à l'épreuve de la toxicité urinaire du professeur Bouchard et nous avons en éliminant dans l'appréciation de la toxicité vraie des substances excrétées par l'organisme, les causes d'erreur dues à l'osmonocivité et à la pléthore, indiqué en collaboration avec M. Balthazard le moyen d'apprécier plus scientifiquement la valeur qualitative de la dépuration urinaire.

Mettant à profit d'autre part les découvertes des physiciens et de Raoult particulièrement sur la recherche du point de congélation comme expression de la concentration moléculaire des solutions, ainsi que les résultats obtenus par Koranyi au moyen de la cryoscopie dans la maladie du cœur et des reins, nous avons, avec la collaboration de V. Balthazard, institué une méthode d'examen des urines qui nous a permis d'estimer, au point de vue quantitatif et qualitatif, la valeur de l'élimination urinaire journalière. Grâce à cette méthode, nous avons pu fixer, au moyen de formules très simples, les défaillances de la fonction rénale ainsi que les troubles fonctionnels du cœur, en les caractérisant par un procédé de mesure. C'est en nous appuyant sur les éléments de mesure que nous ferons progresser la médecine dans la voie scientifique ; nous ne devons plus nous contenter de la constatation des phénomènes morbides, souvent vagues, que nous révèle l'exploration clinique, mais chercher à établir notre diagnostic et notre pronostic sur des faits précis tels que l'examen anatomique direct, ou la constatation de l'activité fonctionnelle des organes par des méthodes de mesure. Or, l'activité fonctionnelle d'un organe au moment où nous l'observons n'est pas toujours adéquate à son état anatomique. Elle peut être modifiée, en plus ou en moins, par des circonstances accidentelles, aussi est-il bon de chercher à éprouver ce que devient la fonction de l'organe, placé dans des conditions déterminées, pour essayer d'en déduire les ressources dont il dispose, c'est-à-dire la valeur des éléments

nobles qui constituent sa substance. L'épreuve de la chlorurie alimentaire expérimentale, telle que nous l'avons réglée avec Mauté, répond à un de ces désidératas en ce qui concerne la sécrétion urinaire.

Enfin, l'étude anatomo-clinique d'un certain nombre de cas de néphrites observés à l'aide des méthodes d'investigation adjointes à la clinique, nous a conduit a une conception de la physiologie pathologique des néphrites qui diffère des opinions généralement accréditées. Cette divergence peut s'expliquer parce que nous avons étudié nos malades par d'autres procédés que nos devanciers, en analysant la maladie dans son évolution plutôt qu'en observant les lésions terminales, en explorant surtout fréquemment, souvent tous les jours, la valeur de la fonction rénale.

En résumé après avoir dirigé d'abord nos recherches de pathologie expérimentale sur l'origine, la nature, l'évolution des lésions viscérales en prenant pour objet d'étude particulièrement l'action des toxi-infections sur le foie et les reins, nous avons pensé qu'il serait utile de chercher à mettre en évidence les déviations de l'activité fonctionnelle d'un de ces organes, le rein, au moyen de méthodes de mesure que nous avons dû adapter, au cours de nos études, au genre d'investigation qui nous paraissait le plus propre à nous renseigner d'une façon précise.

Tel est le plan général des recherches qui ont occupé la plus grande partie de notre temps pendant ces dernières années et dont nous avons voulu mettre en évidence la succession rationnelle au milieu d'autres travaux dont l'énumération sera faite dans les pages suivantes, et qui restent en dehors de ce groupe d'études.

PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Recherches sur les corrections à apporter dans la détermination de la toxicité et particulièrement de la toxicité urinaire.
(Nos 59, 60, 64, 67, 69.) (1).

Dans une série de mémoires nous avons étudié les corrections à apporter à la détermination de la toxicité urinaire. A la suite des travaux de notre maître, le professeur Bouchard, qui montra les variations de la toxicité urinaire dans les divers états pathologiques et indiqua les moyens pour la mesurer, la réalité de la toxicité urinaire fut généralement admise, et la doctrine de l'auto-intoxication avec les conséquences qu'elle entraîne dans le domaine de la pathologie générale, prit droit de cité.

Toutefois, dans ces dernières années, des objections furent faites au procédé d'injection intra-veineuse des urines à l'animal, et on alla jusqu'à nier en Allemagne par exemple, l'existence des poisons urinaires, les effets mortels de l'injection étant attribués à des accidents contingents et particulièrement aux altérations sanguines créées, chez l'animal en expérience, par le défaut d'isotonie entre l'urine et le milieu sanguin.

Nous avons alors repris cette étude de la toxicité urinaire pour essayer de déterminer la part qui revenait aux différents facteurs invoqués comme déterminant la mort de l'animal. Les seuls qui nous aient paru dignes d'être retenus sont le défaut d'isotonie et la pléthore.

Pour déterminer l'action nocive due au défaut d'isotonie entre les urines et le sang du lapin (action toute physique, osmonocivité), nous avons injecté l'urine en nature et noté la dose mortelle par kilogramme puis nous avons cherché à déterminer la mort avec des

(1) Ces numéros répondent aux numéros d'ordre des diverses publications dont on trouvera les titres dans l'Index chronologique placé à la fin de cet Exposé.

dilutions croissantes de l'uriae. En procédant ainsi, on voit que la dose mortelle va en croissant tout d'abord, quand on dilue l'uriae, puis, à partir d'un certain moment, en décroissant. Si l'on calcule la toxicité inverse de la dose mortelle, cette toxicité, dite globale ou expérimentale, va en décroissant, puis en croissant ensuite; or, la toxicité globale se compose au moins de deux éléments, la toxicité chimique et l'action nocive due au défaut d'isotonie. La toxicité chimique varie peu, elle croît toutefois avec le défaut d'isotonie (*Soc. de Biologie*, juin 1899), mais ses variatioas sont infiniment moins grandes que celles de l'osmonocivité. Dans ces conditions on peut admettre que la dilution pour laquelle la toxicité est minima répond à l'isotonie avec le sang. Nous avons pu déterminer ainsi expérimentalement la concentration moléculaire des dilutions urinaires isotoniques avec le sang pour quatre urines, et nous l'avons trouvée voisine de celle du sang, c'est-à-dire que cette dilution semble avoir ua même point de congélation que le sang, soit — 0°56.

En étudiant d'une façon mathématique les courbes de toxicité d'un certain nombre d'urines, de toxicité et de tension osmotique très différentes, ou diluées dans des proportions déterminées, on peut apprécier la correction due au défaut d'isotonie. Connaissant alors le point de congélation, qui est proportionnel à la tension osmotique, et la toxicité de cette urine injectée en nature, on peut évaluer avec uae approximation suffisante, pour l'expérimentation journalière, la toxicité qu'aurait cette urine si elle était dépouillée du pouvoir nocif attribuable à son défaut d'isotonie avec le sang de l'animal en expérience. C'est cette correction que donne la table qui figure dans notre deuxième mémoire (janvier 1900).

Dans nos premières expériences nous n'avions pas tenu compte de l'influence de la pléthore, bien que nous eussions été souvent frappés des accidents que provoquaient les injections abondantes de certaines urines qui paraissaient plus nocives par la distension du système vasculaire qu'elles provoquaient que par leur toxicité. Aussi avons nous rejeté le procédé qui a été employé dans des recherches parues ultérieurement et qui consiste à mesurer la toxicité de toute urine en la diluant préalablement de façon qu'elle congèle à — 0°56 et à rapporter ensuite au volume de l'urine primitive. En opérant ainsi on peut rencontrer des urines qui, diluées de façon à être isotoniques, semblent avoir une toxicité plus grande que lorsqu'elles

sont injectées en nature. Par suite, en cherchant à éviter l'erreur due au défaut d'isotonie, on en introduit une autre due à la pléthore et qui peut être beaucoup plus considérable.

Or, c'est pour éviter cette intervention de la pléthore que nous avons indiqué une formule de correction qui permet de déduire la toxicité vraie de la toxicité mesurée avec l'urine en nature, non diluée, opération qui ne demande en général qu'une faible quantité de cette dernière.

La toxicité de l'adrénaline. (N° 93.)

Une solution d'adrénaline au 1/1000 injectée directement dans la veine de l'oreille du lapin détermine rapidement la mort, comme nous l'avons vu avec M. le professeur Bouchard, quand la dose atteint 0 milligr. 2 par kilogramme. L'animal peut survivre quand il n'a pas reçu plus de 0 milligr. 1 par kilogramme.

La mort paraît due à deux ordres de causes : *troubles nerveux* dont l'expression la plus simple est la parésie des membres postérieurs, qu'on observe pendant quelques minutes, qui disparaît rapidement chez les animaux qui survivent, et dont l'expression la plus grave est représentée par les convulsions cloniques et toniques avec opisthotonos et mydriase que l'on voit dans les injections rapidement suivies de mort ; *troubles cardio-pulmonaires* caractérisés par une respiration accélérée tout d'abord, puis très ralentie aux approches de la mort, avec production d'un œdème pulmonaire des plus manifestes. L'injection d'adrénaline détermine ainsi d'une façon constante l'*œdème pulmonaire*, avec rejet d'une quantité considérable d'écume rosée. A l'autopsie les poumons sont roses, distendus par cette sérosité et couverts d'infarctus. Le cœur est dilaté et reste en diastole, animé de quelques contractions longtemps persistantes, mais se produisant à longs intervalles. La toxicité de l'adrénaline est d'ailleurs beaucoup moindre lorsqu'on l'injecte sous la peau ou dans le péritoine.

Accoutumances aux doses toxiques d'adrénaline. (N° 93.)

Il est possible de créer chez les animaux une accoutumance qui leur permet de supporter des doses beaucoup plus élevées que la

dose toxique. Nous avons pu injecter successivement dans la veine un dixième, deux dixièmes et jusqu'à quatre dixièmes de milligramme par kilogramme d'animal, sans causer d'autres accidents qu'une parésie passagère.

La glycosurie adrénalique. (N° 93.)

L'injection intra-péritonéale de doses même faibles, 0 milligr. 1 par kilogramme provoque une glycosurie manifeste qui commenca à apparaître dans une expérience vingt minutes après l'injection. Mais si l'on injecte auparavant une solution hypertonique de NaCl de façon à déterminer une diurèse abondante, on constate la présence du sucre dans l'urine moins de dix minutes après l'injection intra-péritonéale d'adrénaline, comme nous l'avons noté dans des expériences inédites. Cette glycosurie ne dure pas plus de vingt-quatre à trente-six heures. La glycosurie n'est obtenue par l'injection d'adrénaline sous la peau qu'après l'absorption de 0 milligr. 5 par kilogramme. Cette glycosurie est d'ailleurs très irrégulière.

La botuline et la toxine diphtérique. (N° 49.)

Étude comparative faite avec M. Charrin d'un certain nombre de réactions de la botuline et de la toxine diphtérique. La botuline contrairement aux autres poisons microbiens, est toxique lorsqu'elle est introduite par la voie digestive. Nous avons essayé d'éclaircir la raison de ce fait. Il est permis de supposer que les toxines ne sont ordinairement inoffensives que parce qu'elles sont neutralisées ou détruites par les sucs déversés par les glandes le long du tractus gastro-intestinal, ou parce qu'elles rencontrent dans la muqueuse une barrière s'opposant par un mécanisme quelconque à leur absorption. Nous n'avons pu résoudre ce problème, car les expériences instituées pour rechercher les altérations de la muqueuse intestinale causées par les diverses toxines et par la botuline, ont montré qu'elles n'étaient pas différentes dans ces divers cas, et, lorsqu'on supprimait par l'ébouillantement la muqueuse, la mort des animaux survenait dans un laps de temps à peu près égal.

La botuline, il est vrai, n'est pas modifiée au même degré *in vitro* par la pepsine et l'acide chlorhydrique. Il y a donc des différences et

des analogies entre les différentes sécrétions microbiennes, en dehors de l'action sur l'animal.

Sur le développement des néomembranes péritonéales péri-viscérales au cours des septicémies expérimentales. (N° 50.)

Étude du mode de développement et de la structure des néomembranes qui apparaissent à la surface des organes abdominaux dans les septicémies aiguës expérimentales. Les microbes qui ont passé dans la circulation générale sont arrêtés au niveau du foie et de la rate surtout, dont les capillaires constituent une sorte de filtre. Des nodules inflammatoires se développent çà et là, dans les points voisins de la surface de ces organes, et sont caractérisés par la prolifération des cellules embryonnaires, la dilatation des vaisseaux qui laissent exsuder la fibrine, et la réaction de l'endothélium péritonéal dont les cellules se redressent, se multiplient. Envahissement de la néomembrane fibrineuse par les éléments cellulaires, tendance à l'organisation. Pendant ce temps, les germes qui s'étaient accumulés dans le foyer inflammatoire franchissent la barrière endothéliale rompue et infectent la cavité péritonéale. Ces faits expérimentaux étudiés avec M. Charrin éclairent la pathogénie des inflammations des séreuses au cours des états septicémiques, qui peuvent être dues à la pénétration des agents pathogènes dans ces cavités, par effraction viscérale.

Rôle de l'intoxication générale dans l'infection biliaire. (N° 43.)

L'injection de petites quantités d'urine stérile à des lapins, créant une intoxication générale lente, paraît avoir favorisé le développement d'une infection des voies biliaires. Dans trois cas, en effet, nous avons constaté avec M. Charrin une cholécystite suppurée.

Dégénérescence amyloïde expérimentale causée par la toxine pyocyanique.
(N° 42.)

La dégénérescence amyloïde que nous avons provoquée par l'injection de toxine pyocyanique à un lapin n'a guère été reproduite

expérimentalement qu'en déterminant chez des animaux des suppurations prolongées et en leur inoculant des virus. MM. Bouchard et Charrin, dans un cas d'infection lente par le bacille pyocyanique, avaient obtenu une dégénérescence très nette, et comme les lésions n'apparurent que longtemps après l'inoculation des microbes, on était autorisé à rapporter les accidents présentés par l'animal aux modifications créées dans l'organisme par l'intoxication microbienne antérieure. Krawkow a observé la dégénérescence chez des animaux à qui il inocula divers microbes, mais ne cite qu'un cas où l'inoculation des seules toxines ait été suivie de lésions amyloïdes, et dans son observation, le foie est indemne et les reins à peine touchés. Dans le cas que nous avons rapporté, aucune cause apparente ne pouvait être invoquée pour expliquer la dégénérescence amyloïde que l'injection répétée de toxines dans la circulation. Les capillaires et les artérioles du foie ainsi que les vaisseaux glomérulaires des reins présentaient les réactions caractéristiques de la matière amyloïde. Depuis notre travail, de nouveaux faits de dégénérescence amyloïde expérimentale d'origine toxinique ont été rapportés par Krawkow, Candarelli-Mangeri, etc.

ÉTUDES SUR LES TUMEURS

Cancer et tuberculose. (Nos 57, 66.)

Les relations réciproques du cancer et de la tuberculose ont été l'objet de nombreuses discussions; pendant longtemps, on a admis que ces deux maladies s'excluaient l'une l'autre, et on alla jusqu'à penser qu'un cancéreux ne pouvait devenir tuberculeux et que les phtisiques n'avaient pas à redouter le cancer. L'observation montre en effet que, pour de multiples raisons, les tuberculeux meurent rarement de cancer et que la tuberculose est relativement peu fréquente chez les sujets qui succombent au cancer, mais il n y a pas d'antagonisme entre ces deux maladies, à tel point que l'on peut voir

coexister sur un même organe les deux processus tuberculeux et cancéreux. L'observation d'un cancer de l'estomac que l'examen histologique nous a montré envahi par la tuberculose, nous a engagé à entreprendre l'étude des rapports réciproques de la tuberculose et du cancer quand ils se développent sur la même région.

Le cancer peut se montrer sur une lésion tuberculeuse préexistante. — La dégénérescence cancéreuse du lupus, le lupus carcinome de Busch sont les exemples les plus frappants de ce type. Le diagnostic histologique de la transformation cancéreuse est d'ailleurs fort difficile, car le lupus tuberculeux non compliqué provoque des modifications dans les cellules épithéliales très comparables à celles que détermine le cancroïde (le lupus scléreux surtout). On peut même dire qu'entre le lupus simple, où l'on constate déjà des proliférations des cellules des papilles, et le lupus en voie de transformation carcinomateuse, il y a des types intermédiaires, et qu'ainsi se trouve constituée une phase de néoplasie papillomateuse où la lésion peut avoir le caractère bénin qui s'attache à ce genre de tumeur. Il existe également un certain nombre d'observations dans lesquelles on a admis que le cancer avait succédé à une tuberculose des muqueuses ou d'un organe (poumon). Ces observations, dont les plus intéressantes ont été rapportées par G. Zenker, Friedländer, Wolf, Schwalbe, tendraient à faire admettre que le processus tuberculeux a été le *primum movens* de la désorganisation des assises épithéliales, de leur désorientation et de la prolifération cellulaire atypique qui constitue le cancer; c'est ce que Ribbert, dans une série de travaux sur l'histogenèse du cancer, s'est efforcé d'établir. Nous avons discuté la valeur des observations que l'on a présentées à l'appui de cette théorie, et à l'exception d'un cas de A. Scott Warthin, que nous avons rapporté en détail, et qui peut être considéré comme favorable à la conception de Ribbert, nous avons été amené à conclure qu'il n'existait pas de faits anatomiques attestant la succession rigoureuse du processus cancéreux au processus tuberculeux, et qu'en tout cas la relation de causalité entre l'un et l'autre processus n'était qu'hypothétique. — Toutefois, il n'est pas illogique d'admettre que dans des cas, à la vérité fort rares sans doute, la tuberculose peut être une des causes qui, soit en exaltant la vitalité des cellules, soit en diminuant la résistance du milieu, favorise la prolifération épithéliale.

Nous avons ensuite examiné les *diverses formes d'association du*

cancer et de la tuberculose constatées simultanément sur un même point de l'organisme, en suivant la classification de Lubarsch, et nous avons été amené à discuter certains types plus particulièrement intéressants, notamment les relations des adénites chroniques tuberculeuses avec les tumeurs ganglionnaires (lymphomes, lymphadénomes).

Nous avons surtout mis en relief les rapports étroits qui unissent certaines de ces tumeurs où la tuberculose est réduite à son expression la plus rudimentaire, et est souvent difficile à mettre en évidence, et ces productions ganglionnaires lymphomateuses, non tuberculeuses (?), d'apparence bénigne, dont plusieurs exemples ont été publiés en Allemagne. Cette question est des plus difficiles à résoudre, d'autant plus que l'on connaît des cas de lymphadénomes non douteux secondairement infectés par la tuberculose.

L'infection tuberculeuse compliquant les néoplasmes, représente le troisième type d'association tuberculo-cancéreuse, et le plus fréquent aussi, pensons-nous, bien que les observations de cette forme ne soient pas encore nombreuses. Le bacille de Koch peut pénétrer dans un cancer en pleine évolution, y proliférer, donner naissance à des nodules tuberculeux qui, à leur tour, présenteront au milieu du tissu néoplasique toute leur évolution ordinaire, caséification, etc., processus aboutissant à la destruction partielle du cancer originel. Le cas que nous avons observé rentrait dans cette catégorie. La tumeur végétante de l'estomac avait été détruite partiellement par la tuberculose et transformée en ulcération, et l'on constatait nettement l'évolution caractéristique des lésions tuberculeuses, avec bacilles de Koch, au milieu des néoformations cancéreuses. De plus, au voisinage de la grosse tumeur, il existait de petits adénômes polypeux, dans l'un desquels on constatait la présence de follicules tuberculeux à bacilles de Koch. Notre malade était un phtisique, porteur de lésions pulmonaires caverneuses, et atteint d'une tuberculose intestinale remarquable, qui a fait l'objet d'une description spéciale. Nous avons pensé que l'infection tuberculeuse du cancer s'était faite par l'intermédiaire de crachats bacillifères déglutis et qui, dans l'estomac, avaient infecté le point le plus vulnérable, la région cancéreuse. Toutefois, on peut toujours discuter l'antériorité des deux lésions tuberculeuses et cancéreuses, car on ne peut s'appuyer pour fixer l'ordre chronologique d'apparition des deux processus que sur

l'importance plus ou moins grande des lésions engendrées par l'un, comparativement à l'autre.

Quant aux relations patbogéniques générales qui unissent le cancer et la tuberculose, nous ne pouvons rien dire de précis. Nous avons passé en revue les opinions qui ont été produites sur ce sujet, sans en rien conclure. Les statistiques démontrent d'une façon générale la rareté de l'association tuberculo-cancéreuse, mais les raisons des prédispositions individuelles qui régissent le développement du cancer ou de la tuberculose, étant elles-mêmes tout hypothétiques, la cause de l'antagonisme relatif noté par tous les cliniciens demeure toujours obscure.

Fibro-myxome du nerf médian. (N° 8.)

Cette tumeur que nous avons étudiée avec M. Tuffier occupait la partie antérieure de l'avant-bras et s'était développée progressivement. Pas de troubles circulatoires, pas d'anesthésie; sensations douloureuses dans les doigts. Extirpation, résection du nerf médian sans suture des deux bouts. Anesthésie passagère du médian et de l'annulaire, puis retour de la sensibilité et de la motilité. Tumeur pesant 200 grammes, ovoïde, développée dans le tissu fibro-conjonctif du nerf médian : histologiquement il s'agit d'une néoformation conjonctive ayant altéré les fibres nerveuses et non d'un névrome. Dégénérescence wallerienne dans le bout inférieur du nerf.

Enchondrome du corps caverneux. (N° 5.)

Petite tumeur lenticulaire développée dans l'enveloppe fibreuse du corps caverneux, constituée par un noyau de fibro-cartilage réticulé et une partie périphérique fibro-élastique.

Mastite chronique simulant un cancer du sein. (N° 6.)

Abcès profond, non tuberculeux, de la glande mammaire, ayant revêtu le caractère torpide habituel de ces suppurations (abcès tièdes de Tillaux). Mastite chronique partielle de la glande avec hyperplasie conjonctive. Signes cliniques d'un cancer du sein.

Auto-inoculation cancéreuse. Épithélioma de l'avant-bras : ablation, autoplastie à lambeau; greffe de l'épithélioma sur le lambeau. (N° 9.)

Il existe dans la science différents cas d'auto-inoculation cancéreuse mais peu sont aussi démonstratifs que celui que nous avons étudié avec M. A. Pilliet. Il s'agissait d'un cancroïde de l'avant-bras développé sur une cicatrice de brûlure et se propageant surtout sur le plan papillaire du derme. On enleva largement ce néoplasme et pour combler la perte de substance on glissa l'avant-bras sous un pont pratiqué dans la peau de l'abdomen. Quand la greffe eut pris on sectionna les deux extrémités du pont, on libéra le bras et sutura la peau de l'abdomen. Peu de temps après une récidive apparut sur l'avant-bras au niveau de la greffe et on dut pratiquer l'amputation de l'avant-bras. Plus tard on constata l'existence dans la cicatrice abdominale, qui était restée longtemps normale, d'un néoplasme à tendance ulcéreuse, que l'examen histologique montra du même type anatomique que la tumeur de l'avant-bras. La greffe du néoplasme, tout accidentelle, s'était donc effectuée par la mise en contact de la peau de l'abdomen avec la perte de substance de l'avant-bras, consécutive à l'ablation en apparence très large de la tumeur. La greffe qui s'était faite en sens inverse du courant circulatoire, puisque le lambeau greffé était nourri par son pédicule, s'est effectuée par le réseau lymphatique.

Tumeur veineuse de la face ou phlébome. (N° 80.)

Tumeur libre dans le tissu cellulaire, implantée sur la veine faciale par deux pédicules vasculaires. Stroma formé d'éléments conjonctifs et de fibres musculaires, creusé de cavités remplies de sang ou de caillots, et limitées par un endothélium. Il s'agissait d'une néoformation veineuse, angiome veineux (Reclus), phlébogène (Esmarch) ou *phlébome*, puisque ces néoplasmes sont au système veineux ce que l'anévrysme cirsoïde est au système artériel.

Fibromes de la paroi abdominale. Structure complexe de ces néoplasmes. (N° 11.)

Étude histologique d'un fibrome de la paroi abdominale observé avec M. Tuffier. Ces néoplasmes ne sont pas de vraies tumeurs. Ils succèdent presque toujours à un traumatisme direct ou indirect. Ils représentent plutôt une sorte de cicatrice chéloïdienne du tissu musculo-aponévrotique de la paroi abdominale.

Du cancer colloïde du péritoine. (N°s 18, 22.)

Étude du cancer colloïde du péritoine à propos d'une observation recueillie avec M. Ch. Lévi. Le carcinome colloïde est essentiellement le cancer de la séreuse péritonéale. Il peut débuter dans le tissu sous-séreux ou dans la profondeur des viscères abdominaux, de l'estomac surtout, mais il ne s'y développe que lentement. Quand il arrive au péritoine, au contraire, il s'étend rapidement à la presque totalité de la séreuse en respectant les organes sous-jacents. Seuls les ovaires sont fréquemment infiltrés dans leur totalité, fait que nous avons cru pouvoir attribuer à leur origine péritonéale (épithélium germinatif de Waldeyer qui n'est qu'une transformation de l'épithélium péritonéal). Ces organes forment alors des tumeurs extrêmement volumineuses, bosselées, au milieu desquelles il est impossible de retrouver les restes de la glande. La propagation paraît se faire plutôt par greffe directe des éléments cancéreux que par la voie lymphatique. Les ganglions et les séreuses voisines sont le plus souvent respectés.

De la maladie polykystique du foie et des reins. (N° 29.)

Une observation personnelle. Revue des faits publiés antérieurement. Il s'agit d'un processus néoplasique ayant quelque analogie avec les épithéliomes mucoïdes de l'ovaire et du testicule. Fréquence des lésions vasculaires, artério et phlébo-sclérose. La maladie a été observée surtout chez des individus âgés; son évolution est lente et elle n'est généralement constatée qu'à une période avancée où l'on remarque une augmentation de volume du foie et les symptômes de la néphrite chronique avec urémie progressive.

MALADIES INFECTIEUSES

Ostéo-périostite à bacilles d'Eberth. (N° 12.)

Observation d'ostéo-périostite développée plus de six mois après une fièvre typhoïde. Dans le pus nous avons isolé à l'état pur le bacille d'Eberth, que nous avons caractérisé par toutes les réactions qui permettaient d'identifier d'une façon précise ce bacille.

Arthropathies prédysentériques. (N° 79.)

Les arthropathies sont rares dans les dysenteries sporadiques. Le cas que nous avons rapporté est intéressant car il fut observé en dehors de toute épidémie, et dans des conditions où le diagnostic ne pouvait être établi. En effet les manifestations articulaires apparurent avant tout symptôme de dysenterie chez un homme qui au contraire présentait une constipation opiniâtre. La polyarthrite eut absolument les allures d'une crise de rhumatisme articulaire aigu et c'est aussitôt après la chute de la fièvre et la guérison des arthropathies que la dysenterie se manifesta. Elle prit rapidement un caractère de gravité excessive et emporta le malade au bout de quinze jours à la suite d'une péritonite par perforation du gros intestin. L'autopsie montra l'existence de lésions typiques de dysenterie. Nous avons attiré surtout l'attention sur l'apparition précoce exceptionnelle des arthrites dans notre cas, car nous n'avons pas relevé de faits analogues dans l'histoire des pseudo-rhumatismes dysentériques qui, d'après les statistiques rapportées par Dewèvre, surviennent surtout dans la convalescence. Toutefois Quinquaud, dans un cas de dysenterie sporadique, observa les arthropathies dès le début des troubles intestinaux.

Traitement du tétanos par la méthode de Baccelli. (N° 90.)

Les résultats remarquables obtenus dans le traitement du tétanos par les injections sous-cutanées d'acide phénique préconisées par

Baccelli, nous ont engagé à traiter, par cette méthode, concurremment avec la médication antispasmodique classique, un cas de tétanos généralisé très grave. Les statistiques de Vallas accusent seulement une mortalité de 10 p. 100, dans les cas traités par la méthode italienne alors que, avec la sérothérapie, la mortalité atteint 40 à 45 p. 100. Notre malade a guéri après plus d'un mois de maladie. Il reçut des injections quotidiennes d'acide phénique en solution à 2 p. 100 à la dose de 15 à 20 centigrammes par jour. La défervescence avec crise sudorale précéda de plusieurs jours la crise urinaire. La guérison se fit sans complication.

TUBERCULOSE

Le sang dans la tuberculose. (Nos 86, 87.)

Nous avons étudié avec A. Zaky, les modifications du sang dans la tuberculose chez l'homme et chez les animaux surtout, soit qu'on laissât la maladie évoluer naturellement ou qu'on essayât par la thérapeutique d'entraver la marche des lésions tuberculeuses.

A. — Chez l'homme, des examens pratiqués avant et après le traitement qui consista en créosote, lécithine, arsenic et bicarbonate de soude, il résulte que le traitement amena une augmentation du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine, et une diminution du nombre des leucocytes. Enfin dans les cas où l'amélioration fut tout à fait appréciable on vit apparaître des éosinophiles dont la proportion augmenta avec l'atténuation des symptômes.

B. — Chez les cobayes tuberculisés non traités, le nombre des globules rouges s'est abaissé constamment d'une façon progressive, de 5.265.000 à 2.752.000, quelques jours avant la mort, dans un cas. Dans la plupart des observations le nombre des bématies arrive au voisinage de 3 millions. On a noté de l'hyperglobulie dans un cas où la mort survint avec une tuberculose fibreuse des ganglions péritrachéaux qui avait sans doute causé une asphyxie progressive, fait à rapprocher des hyperglobulies constatées dans les sténoses laryngées tuberculeuses de l'homme.

L'hémoglobine diminue rapidement dans le sang des animaux tuberculisés et peut descendre jusqu'à 6 gr. 3.

C. — Chez les cobayes traités par la lécithine ou par la créosote et dont les lésions évoluaient sur le type fibreux et tendaient vers la guérison, la survie était beaucoup plus longue que chez les témoins et l'état du sang très différent.

Le sang renfermait beaucoup moins de leucocytes polynucléaires pseudo-éosinophiles et le nombre de ceux-ci n'augmentait que lentement. Les éosinophiles qui avaient disparu quelque temps après l'inoculation reparaissaient et pouvaient atteindre trois ou quatre fois le taux normal. Les mononucléaires moyens, ou présentant des types de transition, étaient également abondants chez les animaux qui ne maigrissaient pas et paraissaient bien supporter leurs lésions. Les hématies restaient en quantité normales et la proportion d'hémoglobine ne s'abaissait pas comme chez les témoins.

Ces constatations prouvent que dans les cas où l'évolution des lésions tuberculeuses est modifiée et arrêtée, les organes hématopoiétiques sont en pleine activité et tendent à procurer à l'organisme de nouveaux moyens de défense par la production d'éléments sanguins, leucocytes particulièrement, qui interviendront activement dans la lutte contre l'infection. L'apparition ou l'augmentation des éosinophiles semble être, dans la tuberculose comme dans les autres maladies infectieuses, l'expression d'un processus de cicatrisation, de curation, des lésions engendrées par l'infection.

Action de la lécithine dans la tuberculose. (Nos 75, 76, 80.)

Dans une série de mémoires, nous avons étudié avec M. A. Zaky l'action de la lécithine sur les organismes tuberculisés. Chez les animaux, le fait le plus saillant est la survie qui est beaucoup plus longue que chez les témoins; tandis que les animaux du lot témoin succombèrent en moins de trois mois, certains des animaux traités survécurent de six à dix mois. L'amaigrissement est beaucoup plus lent et même on voit des animaux qui meurent sans avoir maigri. Les lésions des organes sont caractérisées par ce fait que la tuberculose évolue ici sur le type scléreux. On ne trouve que peu ou pas de processus de caséification dans les viscères; la tuberculose qui, primitivement, a été aussi étendue que chez les témoins est donc circonscrite par l'édification d'une néoformation fibreuse intense. Il en résulte que les animaux meurent plutôt de cette sclérose qui,

généralisée au poumon, entrave l'hématose, provoque par gêne de la petite circulation des dilatations du cœur et de la stase dans les divers organes. La rate, le foie présentent les mêmes néoformations fibreuses qui sont l'expression d'une réaction défensive très étendue et très intense vis-à-vis du processus tuberculeux. Il est vraisemblable que la lécithine agit dans ces cas en modifiant la nutrition et en apportant aux organes hématopoiétiques les éléments nécessaires à la suractivité fonctionnelle provoquée chez eux par l'infection, de sorte que les phagocytes sont produits en quantité considérable et que la résistance de ces éléments cellulaires est peut-être augmentée.

Cette action sur les organes hématopoiétiques est démontrée par l'état du sang que nous avons exposé plus haut; l'action sur la nutrition et les échanges a été prouvée par les analyses d'urines qui, chez l'homme comme chez l'animal, nous a montré que les éliminations phosphorées étaient diminuées (fixation du phosphore par l'organisme surtout dans les centres nerveux et les leucocytes) amélioration du coefficient d'utilisation azotée $\frac{Az^u}{Az^t}$. D'ailleurs, chez l'homme les modifications de la nutrition se traduisent par une diminution de l'amaigrissement et souvent l'augmentation du poids, par une reprise de l'appétit, par la transformation des symptômes généraux et fonctionnels et l'atténuation des signes physiques chez les sujets dont l'organisme peut faire les frais du travail de réparation de lésions pas trop étendues.

MALADIES DE L'APPAREIL DIGESTIF

Ulcérations de la langue chez les phtisiques. (N. 24.)

Nous avons décrit trois types d'ulcérations de la langue chez les phtisiques.

a) La *granulie de la langue* caractérise par une augmentation de volume de l'organe qui est parsemé de granulations jaunes; celles-

ci peuvent devenir confluentes, s'ulcérer, et donner lieu à des pertes de substances assez étendues. Les mêmes granulations se retrouvent dans la profondeur des muscles. Il s'agit vraisemblablement d'une tuberculose par voie artérielle analogue à la granulie du pharynx.

b) Les ulcères tuberculeux par inoculation directe de la muqueuse dans lesquels les lésions tuberculeuses peuvent gagner la profondeur de telle sorte qu'on trouve des follicules tuberculeux dans les muscles sous jacents. (Spillmann.)

c) Les ulcères cachectiques non tuberculeux — décrits autrefois par Julliard, Le Gendre et du Périer, et contestés par un certain nombre d'auteurs. Nous avons étudié histologiquement un ulcère de la pointe de la langue développé chez un phtisique et nous n'y avons constaté ni bacilles ni formations tuberculeuses. Il s'agissait d'une perte de substance atone, sans réaction inflammatoire profonde, et qui ressemblait aux ulcérations névrotrophiques de la peau, compliquées d'infection superficielle banale. L'inoculation des fragments de la lésion au cobaye fut également négative.

Sténonite à bacilles de Koch. (N. 99.)

Chez une femme atteinte de tuberculose pulmonaire, nous avons observé avec M. Bloch une inflammation du canal de Sténon caractérisée par une petite tumeur de la joue, et une suppuration se faisant jour par l'orifice intra buccal du conduit glandulaire. Dans le pus le bacille de Koch existait à côté de bactéries diverses. S'agissait-il d'une infection primitive ou secondaire par le bacille de Koch, c'est ce qu'il est difficile d'affirmer. En tout cas cette constatation, dont nous ne connaissons pas d'autre exemple, permet d'expliquer, par la migration canaliculaire, la tuberculose des glandes parotide et sous maxillaire dont quelques observations ont été rapportées. D'ailleurs Pinoy a pu déterminer expérimentalement l'infection tuberculeuse de la parotide par la voie du canal de Sténon. Enfin ces faits sont intéressants à rapprocher des angiocholites tuberculeuses que nous avons produites avec M. Gilbert par injection du bacille de Koch dans le cholédoque.

Ulcérations de l'estomac. (N°s 42, 61, 62.)

Nous avons publié plusieurs relations d'ulcérations de l'estomac déterminées expérimentalement. *Dans les intoxications diphtériques* par exemple, chez le chien surtout, il est presque constant de trouver la muqueuse stomacale parsemée d'exulcérations ou d'infarctus hémorragiques qui donnent lieu à des hémorragies très abondantes. Ces lésions sont provoquées par la rupture des petits vaisseaux de la paroi, attribuable elle-même à la toxhémie ou peut-être aux altérations très graves du foie observées en pareil cas.

Chez les animaux morts dans l'*inanition expérimentale*, on voit constamment aussi les infarctus de la muqueuse avec ou sans hémorragie dans la cavité gastrique. Les lésions sont limitées à la partie toute superficielle de la muqueuse, les glandes sont détruites, ou infiltrées par le sang épanché qui provient de la rupture d'une artériole de la couche glandulaire.

Nous avons vu également, avec M. Le Noir, une exulcération de la muqueuse de l'estomac provoquer chez une diabétique atteinte de *cirrhose hépatique* une gastrorragie mortelle. Cette observation est intéressante à cause de la netteté des lésions. Nous avons constaté sur les coupes l'existence d'une thrombose d'une petite artériole de la muqueuse, résultant d'un processus d'endo-périartérite manifeste ; consécutivement à cette thrombose, nécrose hémorragique de la muqueuse et exulcération. Cet accident était survenu au cours d'une broncho-pneumonie, mais nous n'avons pas décelé de microbes sur les coupes. En tout cas, ce fait est une nouvelle démonstration de l'origine artérielle de certaines ulcérations de l'estomac engendrées par les infections ou les intoxications. Nous avons rapporté de même dans notre thèse plusieurs cas d'hémorragies de l'estomac par suite de lésions vasculaires d'origine toxinique.

Tous ces faits montrent bien l'importance des lésions des artérioles de la paroi dans la genèse des exulcérations de la muqueuse de l'estomac et des hémorragies qu'elles engendrent, comme l'a déjà indiqué le professeur Tripier.

Tuberculose de l'intestin. (Nos 33, 55.)

La tuberculose intestinale se présente avec des aspects très divers. Nous avons eu l'occasion d'observer certaines variétés rares comme les *ulcérations du duodénum*, et la *tuberculose du gros intestin*.

Les *ulcérations du duodénum* n'ont guère été signalées que par Letulle. Elles sont importantes à connaître parce qu'elles peuvent donner lieu à des péritonites et sont intéressantes par leur analogie avec les ulcérations tuberculeuses de l'estomac, également peu communes. Dans notre cas il y avait une ulcération à un centimètre du pylore et sept autres disséminées sur le reste de la première portion du duodénum. Dans tout le reste de l'intestin on ne comptait que quatre autres ulcérations : il s'agissait donc d'une sorte de tuberculose duodénale. La perforation semblait imminente au niveau d'une des ulcérations. Nous avons étudié les caractères macroscopiques et microscopiques de ces ulcères que la coloration du bacille de Koch dans les lésions permettait seule de rapporter à leur véritable cause.

Une autre forme intéressante est la *tuberculose du gros intestin* qui revêt cliniquement et anatomiquement l'aspect de la dysenterie. (Lebert, Laveran, Spillmann). Dans notre cas il était difficile de faire le diagnostic de tuberculose sans l'examen histo-bactériologique. L'intestin était dilaté et ses parois hypertrophiées comme dans les cas de tuberculose hypertrophique avec sténose qui ont été décrites par Kœnig, Pilliet et Hartmann, Bezançon et Lapointe, etc. Mais cette forme se distinguait des cas relatés par ces auteurs par l'absence de sténose et une symptomatologie très différente, qui cliniquement est celle de la dysentérie. Pour caractériser ce type anatomo clinique pseudo-dysentérique nous avons proposé le nom de *tuberculose hypertrophique non sténosante du gros intestin* qui met en relief la tendance hypertrophique de la lésion tuberculeuse, contrairement à ce qu'on observe dans la dysentérie.

L'Hémorragie péritonéale dans la tuberculose aiguë du péritoine. (N° 108.)

L'hémorragie péritonéale profuse, rapidement mortelle, peut être la première manifestation d'une tuberculose péritonéale aiguë

latente; c'est ce qui résulte d'une observation avec autopsie que nous avons rapportée. Ce fait n'a pas été signalé par les auteurs classiques, bien que nous ayons trouvé dans le traité de Broussais sur les Phlegmasies chroniques deux observations comparables à la nôtre. Il s'agit de malades tuberculeux ou non, n'ayant accusé que des phénomènes abdominaux vagues, qui sont pris brusquement de douleurs très vives dans le ventre; celles-ci peuvent s'atténuer pendant quelques heures ou quelques jours, puis reprennent avec une intensité nouvelle, sans localisation précise, accompagnées de vomissements, de sensation de ténesme rectal, de faux besoins, mais ils ne rendent ni gaz ni matières, le pouls est filiforme et bientôt insensible, les urines se suppriment et les malades, d'abord très agités, meurent rapidement dans le collapsus.

A l'autopsie la cavité abdominale apparaît remplie de sang, et l'on trouve disséminées sur le péritoine des granulations miliaires souvent dissimulées sous les dépôts fibrineux. L'hémorragie parait se faire surtout dans la région périsplénique, probablement aux dépens des veines de l'épiploon gastro-splénique qui sont soumises à des tiraillements et qui, si elles sont le siège de tubercules, peuvent se rompre facilement. Chez les cobayes tuberculisés on voit aussi assez souvent des hémorragies péritonéales ayant cette origine.

De toute façon l'hémorragie péritonéale, dont la marche peut être rémittente, et qui dans les cas que nous avons rapportés n'évolue pas d'une façon foudroyante comme les hémorragies artérielles ou par rupture hépatique ou splénique, mérite d'être connue, car elle est inévitablement confondue avec les péritonites suraiguës par perforation ou les étranglements internes.

Les symptômes que nous avons relatés, et surtout l'exploration rectale qui indiquera un empâtement du cul-de-sac prérectal rempli par le sang épanché, comme dans l'hématocèle rétro-utérine, permettront de porter un diagnostic qui pourra conduire à une intervention thérapeutique efficace.

APPAREIL CIRCULATOIRE

Endocardites infectieuses. (N°s 78, 95.)

A côté des types classiques de l'endocardite infectieuse (forme typhoïde, forme pyohémique), on a décrit dans ces dernières années des formes remarquables surtout par leur longue durée ou par les symptômes d'allure anormale.

Nous avons rapporté l'histoire d'une *endocardite à évolution exceptionnellement longue* et dont le diagnostic était des plus difficiles. La maladie paraît avoir duré huit mois, pendant lesquels elle ne fut caractérisée que par des accès de fièvre irréguliers, un affaiblissement progressif, des troubles gastro-intestinaux. Quand nous avons observé la malade, elle présentait des symptômes qui nous firent penser à une tuberculose intestinale : amaigrissement intense, diarrhée profuse, vomissements, ventre météorisé et sensible à la palpation. De temps en temps des hémorragies intestinales très abondantes se produisirent. La température n'atteignait pas 38 degrés. On constatait un double souffle aortique, invariable dans ses caractères. A l'autopsie, l'intestin nous apparut couvert d'érosions hémorragiques; le cœur présentait des altérations remarquables des valvules aortiques. Nous avons surtout attiré dans notre travail l'attention sur des *collections suppurées* infiltrant le tissu de la zone d'insertion des valvules. Celles-ci, en effet, étaient couvertes de végétations en chou-fleur qui les avaient en partie détruites; mais, sur deux points, on trouvait dans la partie voisine de la zone d'insertion des sigmoïdes, une collection du volume d'une noisette présentant des sortes de diverticules, et logée dans le tissu fibro-adipeux de la base du cœur au-dessous de la terminaison de l'aorte, limitée d'un côté par la surface interne de l'oreillette droite, qui présentait un épanchement hémorragique sous-endocardique à ce niveau, et de l'autre par la néoplasie bourgeonnante implantée sur l'orifice aortique. Cette cavité contenait un pus mal lié dans lequel nous avons révélé l'existence d'un streptocoque peu virulent et dont les caractères morphologiques et de culture se rapprochent de ceux d'un streptocoque décrit par Lenhartz, trouvé également par Litten, dans des cas d'endocardite à évolution subaiguë ou chronique.

Nous avons constaté également chez notre malade des lésions dégénératives intenses du foie et des reins, très semblables à celles qu'on observe dans les intoxications expérimentales au moyen de certaines toxines. Rapprochant ces faits des symptômes cliniques qui rappelaient plutôt le tableau d'une intoxication que d'une infection pyohémique, nous avons émis l'hypothése que, dans certaines endocardites, quand les végétations sont résistantes et ne déversent ni microbes ni embolies dans la circulation, les accidents observés sont l'expression d'une véritable *toxhémie*, en opposition avec les manifestations *septicémiques* que l'on a coutume d'observer. La constitution spéciale de certaines néoformations endocardiques, l'existence d'une collection suppurée, *isolée*, *foyer d'élaboration de toxines*, enfin la nature particuliére de l'agent pathogéne expliquent peut-être les caractéres de cette forme anatomo-clinique d'endocardite subaiguë *infectieuse* par son origine, *toxique* quant à ses effets.

Dans d'autres cas, au contraire, on est frappé par les allures septiques des endocardites. C'est ainsi que nous avons rapporté l'histoire d'une endocardite qui survint subitement chez un sujet atteint antérieurement de rhumatisme, depuis lors en bonne santé, et évolua d'une façon *suraiguë* en huit jours. Il s'agissait également d'une endocardite aortique, mais constituée par des productions verruqueuses, recouvertes de masses fibrineuses molles source d'embolies fibrineuses et microbiennes. Tous les organes présentaient des lésions diapédétiques nodulaires et périvasculaires indiquant un processus inflammatoire aigu avec tendance à la suppuration. Les symptômes furent également ceux d'une *septicémie aiguë* à début brusque caractérisée par une fièvre intense, des lésions pulmonaires diffuses, dyspnée, cyanose, diarrhée, augmentation duvolume du foie, de la rate, etc. Ces deux formes d'endocardite à évolution suraiguë, d'un côté, et à marche chronique, de l'autre, méritaient d'être opposées.

Nous avons eu l'occasion d'observer également une *endocardite causée par le méningocoque*, mais les symptômes de l'affection cardiaque passèrent inaperçus. Les lésions étaient de même nature que celles que nous avons relevées dans notre précédente observation d'endocardite subaiguë. C'est-à-dire que la lésion valvulaire se propageait dans les tissus fibro-myocardiques de la base du cœur, où l'on constatait l'existence d'une *petite collection suppurée*; ne communiquant pas directement avec la circulation générale.

Il semble donc que les *abcès des* tissus fibromusculaires de la base du cœur au niveau de l'insertion des valvules sigmoïdes, puissent être une conséquence de la lésion endocardique, complications dont l'existence ne nous paraît pas avoir été mise en relief jusqu'à présent.

PURPURAS

Le purpura est un syndrome qui s'observe dans des conditions diverses où l'infection et l'intoxication, plus ou moins nettement reconnues, jouent toujours un rôle. Les observations que nous avons recueillies mettent en évidence ces deux facteurs.

Purpura nécrotique d'origine pneumococcique. (N° 32.).

Ce purpura rentre dans la forme dite *purpura fulminans* de Henoch. Il est caractérisé par la rapidité de l'évolution et la tendance nécrotique de certaines taches purpuriques qui forment de véritables nodosités dermiques dont le centre se nécrose, donne une escarre et laisse suinter le sang. Dans notre cas il s'agissait d'un enfant de treize mois, convalescent d'une bronchopneumonie rubéolique qui succomba cinq jours après le début du purpura au milieu de phénomènes généraux extrêmement graves, fièvre, etc. On nota également dans ce cas des suffusions sanguines sous-cutanées. C'était donc bien un type de purpura infectieux. L'examen bactériologique nous montra l'existence du pneumocoque dans ces lésions nécrotiques.

Purpura dû à l'intoxication par la benzine. (N° 46.)

Les intoxications par la benzine sont en général peu connues. Le fait que nous avons observé avec M. Le Noir méritait d'être mentionné d'autant plus que l'origine du purpura paraissait bien devoir être rapportée à cette intoxication spéciale, à l'exclusion de tout autre facteur pathogénique. Il s'agissait d'un homme fortement constitué, sans tare d'aucune sorte, qui fut pris d'accidents hémorragiques suivis d'une anémie rapide, grave. Les hémorragies gingivales, nasales, se répétèrent, une pleurésie hémorragique compliqua encore la situation déjà sérieuse et le malade succomba à des hémorragies diffuses des centres nerveux, particulièrement bulbaires et protubérantielles. Le sujet était teinturier de son métier et était

exposé pendant des journées entières à des inhalations de vapeur de benzine. Il en ressentait depuis longtemps des malaises, céphalée, vertiges, sensations d'ivresse et avait résolu de quitter son emploi quand il tomba malade. L'autopsie ne nous montra pas d'autres altérations organiques que celles que nous avons déjà signalées.

Ces accidents d'intoxication par la benzine sont rares mais il en existe quelques relations. Santesson, de Saint-Pétersbourg, dit avoir observé des phénomènes généraux graves, une anémie profonde, des hémorragies de la peau, des gencives, de l'estomac, des organes génitaux, accidents terminés quatre fois par la mort, chez des ouvriers manipulant la benzine. Simonin a rapporté depuis notre communication, une observation d'intoxication chez un soldat qui absorba par mégarde quelques gorgées de benzine ; dans ce cas, il est fait mention aussi d'accidents hémorragiques de la peau et des muqueuses. Des recherches expérimentales de Benech, de Starkow, Santesson, il résulte que la benzine est toxique, que c'est un agent vaso-dilatateur et ayant une action destructive puissante sur les globules rouges. Nous avons pu provoquer nous-même des hémorragies de l'estomac, du cœur et des poumons en injectant à des lapins, sous la peau, 1 /10 de centimètre cube de benzine.

L'étroitesse congénitale des vaisseaux du cœur et la tuberculose. (N° 28.)

Les anomalies de développement des vaisseaux du cœur prédisposent-elles à la tuberculose ? Traube, Gregory, Lebert, C. Paul, Duguet et Landouzy, Homolle, Hanot attribuent un rôle pathogénique important au rétrécissement congénital ou acquis de l'artère pulmonaire.

D'après Beneke la prédisposition à la tuberculose résulterait surtout de l'étroitesse exagérée de l'aorte. Le sujet qui a fait l'objet de notre travail était grand, bien constitué, paraissait même plus âgé qu'il n'était en réalité (vingt ans), sans antécédents héréditaires tuberculeux, mais il présentait une asymétrie faciale notable et était atteint d'un bégaiement très prononcé. Il succomba à une phtisie aiguë à forme pneumonique et nous trouvâmes à l'autopsie un cœur volumineux (420 grammes), contrastant avec le faible calibre des vaisseaux et des orifices du cœur. L'orifice mitral avait à peine 9 centimètres de circonférence (au lieu de 11,35 chiffre moyen d'après

Bizot). L'aorte permettait difficilement le passage de l'index, l'orifice aortique avait 5 c. 8 de circonférence (7,38 chiffre moyen). Enfin, l'artère pulmonaire mesurait à son orifice 7 centimètres de circonférence au lieu de 7,8, chiffre moyen. Cette observation serait donc en faveur de l'opinion de Beneke.

DIVERS

Phlébite à pneumocoques des sinus et des veines de l'encéphale.

Anévrysmè de la pointe du cœur, oblitération de la coronaire antérieure. Mort subite.

MALADIES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

Sclérose pulmonaire avec bronchectasie compliquée de thrombose de l'artère pulmonaire et de cyanose. (N° 53.)

Cette observation qui concernait un garçon de dix-neuf ans, dyspnéique depuis son enfance, facilement cyanosé, mais asystolique et réellement cyanotique seulement depuis quelques semaines est intéressante à cause de la complexité des lésions révélées par l'autopsie. Le poumon droit présentait une sclérose dense avec dilatation considérable des bronches, occupant la région du poumon logée dans la gouttière costo-vertébrale postérieure dans toute sa hauteur. Cette lésion rappelait beaucoup par ses caractères anatomiques et sa localisation les scléroses avec bronchectasies décrites par Balzer dans la syphilis pulmonaire congénitale. De plus, la branche de l'artère pulmonaire se rendant à ce poumon était partiellement oblitérée par une trombose qui émanait, formée de racines multiples, de diverses branches de division de l'artère pulmonaire; ces branches qui répondaient à la zone malade des poumons apparaissaient sur les coupes du parenchyme pulmonaire complètement oblitérées. Nous avons pensé que la thrombose s'était produite consécutivement à la bronchectasie ou sous l'influence du même processus inflammatoire

qui avait produit celle-ci, pour gagner ensuite de proche en proche, de telle sorte que le thrombus s'était prolongé jusque dans les grosses branches de division de l'artère pulmonaire. Le cœur présentait une hypertrophie considérable du ventricule droit et le canal artériel était resté perméable, assez volumineux. On peut donc admettre que dans ce cas la sclérose et la thrombose étaient de date ancienne, remontaient même sans doute à l'enfance, et avaient provoqué l'hypertrophie du ventricule droit. Quant à la cyanose, elle peut être expliquée, soit par la persistance du canal artériel, soit par une communication périphérique des deux sangs comme dans les cas signalés par Bard. La persistance du canal artériel peut être considérée de plus dans ce cas comme la preuve de l'origine très ancienne de la thrombose pulmonaire, car cette anomalie, de même que la persistance des communications interventriculaires ou auriculaires, est regardée comme une voie de dérivation, témoin, en quelque sorte de la gêne circulatoire dans l'artère pulmonaire pendant les premiers mois de la vie.

Les rayons de Rœntgen et le diagnostic de la tuberculose pulmonaire (n° 51.)

Chargé d'un rapport au Congrès de la tuberculose de 1898 sur ce sujet, nous avons exposé l'un des premiers les caractères objectifs des lésions pulmonaires déterminées par la tuberculose à ses diverses périodes, telles que nous les révèlent l'examen du sujet à l'écran fluorescent ou les radiographies. Nous avons également discuté les causes d'erreur qui peuvent se rencontrer au cours de ces examens et rendre l'interprétation des images radioscopiques ou radiographiques erronées. Nous avons essayé de donner enfin les moyens de différencier les lésions tuberculeuses des altérations de nature simplement congestive ou inflammatoire, ou des néoplasies.

DIVERS

Tuberculose laryngée sous-glottique. Adénopathies cervicales ; sténose glottique, intubation.

Pleurésie diaphragmatique. Tuberculose du diaphragme.

MALADIES DE LA PEAU ET SYPHILIS

Érythème noueux syphilitique. (N° 34.)

L'érythème noueux survenant chez les syphilitiques a été considéré par les uns comme un érythème noueux banal apparaissant soit accidentellement, soit par suite de la prédisposition créée par la syphilis, et par les autres comme une manifestation de nature spécifique (Mauriac) au même titre que les arthralgies, les névralgies, qui seraient l'expression d'une sorte d'état infectieux engendré par la syphilis, et comme d'autres infections pourraient en provoquer. Dans une série d'observations que nous avons rapportées avec M. de Beurmann nous avons pu établir qu'il existait tous les intermédiaires, quelquefois sur le même sujet, entre les macules, papules, nodosités dermiques, sous-dermiques, l'érythème noueux avec ses bosselures typiques, et les gommes se résolvant simplement ou s'ouvrant au dehors. — Toutes ces lésions, relevant uniquement de la syphilis, parfois accompagnées de phénomènes articulaires ou névralgiques, sont modifiées par le traitement spécifique et constituent en somme une chaîne ininterrompue d'altérations cutanées de même nature depuis la macule jusqu'à la nouure et la gomme. Ces diverses manifestations syphilitiques sont comparables aux multiples formes d'érythème polymorphe d'origine infectieuse ou toxique.

Erythrodermie prétuberculeuse dans un cas de granulie. (N° 89.)

A côté des cas de lupus érythémateux généralisé décrit par Kaposi, Besnier, Hallopeau on a signalé des érythèmes au cours de tuberculoses pulmonaires aiguës ou chroniques (Du Castel). Ces érythrodermies qui revêtent le type urticarien ou scarlatiniforme sont vraisemblablement dues aux toxines tuberculeuses, comme le lupus érythémateux, mais elles s'en distinguent par l'infiltration moindre du derme, l'évolution rapide et la desquamation abondante. C'est une érythrodermie de cette nature, que nous avons observée chez une jeune femme qui entra à l'hôpital avec un érythème scarlatiniforme géné-

ralisé aux téguments, mais respectant les muqueuses. L'érythème s'atténua, la desquamation se fit abondante, mais la température ne s'abaissa guère, l'état général resta mauvais, enfin quand l'érythème eut disparu, la fièvre remonta de plus en plus, des signes pulmonaires diffus d'ailleurs et peu marqués, apparurent et la malade succomba rapidement à une typhobacillose suraiguë dont l'autopsie nous montra la réalité. Ce qui fait l'originalité de cette observation c'est que l'érythème, qui d'après les commémoratifs ne pouvait être rapportée à aucune autre cause appréciable, fut en somme la première manifestation d'une intoxication tuberculeuse, symptomatique d'une tuberculose maligne primitivement latente. Sa durée fut de quinze jours; la desquamation apparut quatre jours après le début de l'érythème, qui persista d'ailleurs plusieurs jours encore.

Lésions et nature de la dermatite herpétiforme de Dühring.
(Nos 27, 37.)

Dans diverses communications faites sur cette maladie avec MM. Gaucher et Barbe nous avons soutenu que cette affection bulleuse à éléments plus ou moins distincts, ou même modifiés, toujours prurigineuse, était l'expression d'un trouble du système nerveux plutôt que d'une altération du sang ou de la nutrition. Les altérations du sang qui consistent surtout dans une augmentation des polynucléaires éosinophiles, également retrouvée dans le liquide des vésicopustules, ne sont pas spéciales à la dermatite herpétiforme, et d'autre part la nutrition ne paraît pas troublée si l'on en juge par les analyses d'urine qui ne montrent pas d'anomalies dans les éliminations et signalent une valeur normale du coefficient d'utilisation azotée $\frac{Az^{u}}{Az^{t}}$. La lésion cutanée peut être considérée avec beaucoup de vraisemblance dans cette maladie comme le résultat d'un trouble trophique.

TRAVAUX DIVERS DE DERMATOLOGIE

Dermatite exfoliatrice (avec le Dr de Beurmann).

De la stérilité du pus des bubons d'origine blennorragique (en collaboration avec MM. Gaucher et Sergent).

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

LÉSIONS EXPÉRIMENTALES DU SYSTÈME NERVEUX D'ORIGINE INFECTIEUSE OU TOXINIQUE

Au cours de recherches sur les intoxications déterminées chez les animaux par diverses toxines microbiennes nous avons observé fréquemment des altérations du système nerveux que nous avons pu étudier avec les techniques histologiques modernes dans le laboratoire de M. le professeur Raymond à la Salpêtrière.

Myélites aiguës produites par les toxines streptococcique et staphylococcique. (N° 36.)

Les produits solubles contenus dans des cultures filtrées de streptocoques et de staphylocoques virulents, ont déterminé chez des cobayes des paraplégies ou des quadriplégies, et les animaux ont succombé rapidement. Histologiquement, ces myélites étaient caractérisées par la multiplicité des foyers hémorragiques de la substance grise, les altérations profondes des cellules des cornes antérieures, la prolifération des éléments leucocytaires autour des capillaires et l'infiltration de la substance blanche par les cellules embryonnaires.

Lésions du système nerveux produites par la toxine diphtérique (N°s 38, 56.)

Depuis le travail de Roux et Yersin (1888), où sont signalées les paralysies diphtériques expérimentales, l'attention fut attirée sur les lésions du système nerveux dans la diphtérie expérimentale; mais les résultats de ces études furent très différents.

Babinski ne signale pas de lésions, Stcherback vit des névrites, Enriquez et Hallion découvrirent des altérations médullaires variées et des névrites radiculaires. Crocq pensa que les lésions médullaires précèdent les lésions nerveuses. Mais la succession et la subordination des lésions médullaires et névritiques a été surtout bien mise

en relief par Mouravieff. Pour cet auteur qui, le premier, fit une étude systématique des altérations diphtériques du système nerveux en tenant compte de la durée de l'intoxication (intoxication aiguë, subaiguë et chronique), les lésions des nerfs sont les plus tardives, mais ce sont elles qui tiennent sous leur dépendance les symptômes paralytiques.

Nos expériences nous ont donné des résultats analogues à ceux indiqués par Mouravieff. Dans les intoxications suraiguës, les centres cérébraux et spinaux offrent des réactions inflammatoires banales : hyperémie, hémorragies localisées, altérations cellulaires variées, diffuses, sans élection; périvascularite, proliférations névrogliques et leucocytaires; nerfs indemnes.

Dans les intoxications ayant duré quinze jours à un mois, on constate des névrites parenchymateuses débutant par les fibrilles terminales, pas toujours en rapport avec les paralysies, puis plus tard on trouve des lésions des gros troncs nerveux. Dans les cellules ganglionnaires de la moelle, les lésions sont moins diffuses, plus fines, que dans les intoxications aiguës, surtout décelées par la méthode de Nissl (modifications du réseau chromatique, des prolongements, du noyau). Certains groupes cellulaires seulement sont atteints à l'exclusion des autres.

Enfin, chez les animaux ayant survécu plusieurs mois et qui avaient présenté des paralysies transitoires, nous avons pendant longtemps, noté des troubles de sensibilité (hyperesthésie) et des troubles trophiques; nous avons vu des ébauches de sclérose des cordons postérieurs, consécutives, sans doute, aux altérations du système radiculaire postérieur.

On peut donc penser que dans l'intoxication diphtérique, le poison exerce son action d'abord sur les centres trophiques des neurones, les cellules ganglionnaires de la moelle surtout, et que secondairement, si la survie a été assez longue, les nerfs appartenant aux neurones malades montrent des signes de dégénérescence. Ultérieurement, les cellules ganglionnaires peuvent réparer leurs lésions, comme le montre l'étude des moelles d'animaux ayant guéri de leurs paralysies. Le professeur Ferré a fait des constatations analogues et a vu notamment la rétrocession des lésions cellulaires chez les animaux traités par le sérum antidiphtérique.

Lésions de la moelle dans l'intoxication tétanique. (Nos 38, 56.)

Des lésions nerveuses ont été constatées dans l'intoxication tétanique expérimentale par Nissl et Beck, Marinesco, Goldscheider et Flatau, qui leur décrivent des caractères spécifiques. Elles ont été niées par J. Courmont, Doyon et Paviot qui concluent de leurs recherches que la contracture observée dans le membre de l'animal du côté de l'inoculation est indépendante des lésions médullaires.

Sur les moelles d'animaux ayant succombé à des intoxications aiguës par la toxine tétanique, nous avons constaté des altérations cellulaires constantes appréciables souvent par les méthodes de coloration ordinaires; en revanche, nous n'avons pas retrouvé par la méthode de Nissl les caractères si tranchés décrits par Marinesco.

Myélite expérimentale subaiguë à forme de sclérose en plaques causée par la toxine tétanique. (N° 45.)

Il s'agit ici d'une affection de l'axe cérébro-spinal, et particulièrement de la moelle, qui dura un peu plus de deux mois et fut observée sur un chien, à qui on avait injecté en plusieurs fois 4 centimètres cubes de toxine tétanique. Elle se caractérisa par une paralysie ascendante, par un état spasmodique, surtout accentué aux membres inférieurs, qui étaient animés d'une sorte de tremblement apparaissant à l'occasion des mouvements. Au point de vue anatomique, il existait un grand nombre de foyers, le plus souvent circonscrits, parfois un peu diffus, disséminés sur tout l'axe cérébro-spinal, et dans lesquels on trouvait une prolifération intense d'éléments leucocytaires et névrogliques, en même temps que des altérations des vaisseaux extrêmement marquées sur ces points seulement. Les coupes colorées au carmin, au Pal, et au Weigert (pour la névroglie) étaient des plus caractéristiques : les tubes nerveux qui traversaient ces foyers subissaient une désintégration myélinique complète, sans destruction du cylindre-axe. La substance grise était quelquefois envahie par le processus, et altérée plus ou moins dans ses éléments. Nous avions affaire ici à un processus inflammatoire surtout interstitiel, à marche assez lente, à une sclérose en évolution, et le plus souvent encore embryonnaire, ne déterminant pas de dégénérescences secondaires des cordons blancs de la moelle.

En tenant compte des caractères symptomatiques, et surtout des lésions que nous avons rapportées, nous avons été tentés de rapprocher ce cas expérimental des myélites chroniques en foyers disséminés, des scléroses en plaques, dont M. Marie a bien montré les rapports avec l'infection et dont ces lésions représenteraient le stade initial.

On sait d'ailleurs que Westphal, Ebstein, Fuerstner ont signalé les analogies qui existent entre certains foyers de myélite aiguë disséminée et les îlots de sclérose au début. Ces lésions disposées surtout autour des vaisseaux, ne causent pas de ramollissement et quand le processus inflammatoire s'est éteint il ne reste plus que des foyers scléreux comme dans la sclérose en plaques. Dans les autopsies de scléroses en plaques récentes, on a retrouvé les traces d'un travail inflammatoire d'un aspect très différent de celui des vieux îlots de sclérose.

Atrophie musculaire myélopathique provoquée par la toxine pyocyonique. (N° 47.)

Les microbes peuvent limiter leur action pathogène à certaines parties de l'axe médullaire (cornes antérieures) et provoquer des paralysies et des atrophies musculaires semblables à la poliomyélite aiguë ou subaiguë de l'homme. Des faits de cet ordre ont été rapportés à la suite d'infections streptococciques, staphylococciques (Gilbert et Lion, Thoinot et Masselin, Roger, Widal et Bezançon). Le cas que nous avons étudié avec M. Charrin est le premier fait bien étudié histologiquement d'atrophie musculaire par poliomyélite antérieure causée par une toxine. Un lapin reçut pendant deux mois 28 centimètres cubes de toxine pyocyanique. Il présenta une paralysie incomplète des membres et des atrophies musculaires disséminées qui évoluèrent en quatre mois. L'autopsie montra qu'un certain nombre de muscles étaient pâles, réduits à quelques faisceaux musculaires, lésions contrastant avec l'intégrité d'autres muscles. En dehors d'un foyer de myélite cavitaire au niveau du renflement lombaire on constata dans la moelle l'existence de petits foyers de ramollissement limités à certaines parties de la corne antérieure ou simplement des atrophies de groupes cellulaires appréciables seulement au microscope. Les muscles étaient très malades, les nerfs périphériques n'étaient pas altérés, mais certaines racines antérieures

étaient atrophiées. Ainsi les toxines peuvent détruire les éléments nerveux de la moelle soit par un processus indirect de thrombo-artérite suivie de ramollissement, soit par action directe sur l'élément noble, la cellule, dont nous avons constaté les diverses lésions depuis la simple désintégration des éléments chromatiques jusqu'à la nécrose complète. Ces altérations de la moelle et des muscles présentaient donc de grandes analogies avec celles qui ont été décrites dans les poliomyélites aiguës ou subaiguës de l'homme.

Paralysie due à l'intoxication expérimentale prolongée par le venin de vipère, poliomyélite et polynévrite. (N° 48.)

Dans l'intoxication par le venin de vipère, nous avons vu avec M. Charrin, deux mois après l'inoculation, un lapin atteint de paraplégie, d'atrophie musculaire, de troubles trophiques, puis d'une parésie des membres antérieurs. Ces accidents étaient provoqués par une poliomyélite prédominant dans la région lombaire de la moelle, mais les lésions médullaires étaient associées à des névrites au niveau des membres antérieurs particulièrement.

Sur certains points, les neurones étaient donc altérés dans toute leur étendue, dans leur centre comme à la périphérie, type réalisé dans certaines paralysies consécutives à des infections chez l'homme (celtulo-neurite), et sur lesquelles M. le professeur Raymond a particulièrement attiré l'attention.

Cette expérience permettait, de plus, d'établir d'une façon absolue le parallélisme d'action des toxines et des venins.

Méningo-encéphalo-myélites expérimentales. (N° 52.)

Il semble que certaines races microbiennes déterminent, avec une constance à peu près absolue, des lésions toujours semblables de certains organes et particulièrement des centres nerveux. C'est ainsi que le bacille de l'endocardite étudié par MM. Gilbert et Lion injecté dans la circulation du lapin, engendrait des méningites surtout spinales, fibrino leucocytiques ou hémorragiques, et qui constituaient la lésion élective produite par ce microbe.

Nous avons déterminé avec M. Phisalix, avec un bacille provenant d'une septicémie du cobaye, très voisin de la pasteurella qui cause la

maladie des jeunes chiens, des *méningo-myélites* des plus caractéristiques. Quelques gouttes de culture de ce bacille injectées dans les veines des chiens, provoquent d'une *façon régulière*, *constante*, une méningo-encéphalo-myélite, en même temps que certaines lésions irrégulières du foie, des reins, du cœur (endocardite végétante). Ces méningites se développent en quelques heures, et entraînent rapidement la mort avec un ensemble de symptômes tout à fait analogues à ceux de la méningite cérébro-spinale de l'homme. L'autopsie montre l'existence d'un exsudat purulent remplissant les ventricules cérébraux et les espaces sous-arachnoïdiens ; les lésions sont surtout prononcées dans la région bulbo protubérantielle et cervicale. Le canal épendymaire est toujours dilaté et rempli de pus et la substance médullaire avoisinante est ramollie. Dans quatre cas, l'exsudat était purulent, dans un cas il était *séreux*, mais contenait le microbe pathogène et de nombreux leucocytes polynucléaires (méningite séreuse).

Ces affinités remarquables du microbe que nous avons étudié pour les centres nerveux nous fournissent des indications sur la pathogénie de certaines variétés de méningites ou myélites épidémiques (épidémies de paralysies de Landry, de paralysies infantiles, de méningites cérébro-spinales). Il semble bien que des germes pathogènes quelconques puissent acquérir une aptitude particulière à se fixer, lorsqu'ils pénètrent dans un organisme, sur certains appareils d'une façon élective. La méningite n'a jamais fait défaut, en effet, dans toutes les inoculations que nous avons faites avec le même bacille et sur le même animal, le chien.

Pathologie du cervelet, de l'isthme de l'encéphale et du bulbe.
(N° 82.)

Dans ce chapitre de pathologie du système nerveux écrit pour le *Traité de Médecine et de Thérapeutique* nous avons apporté quelques observations originales, notamment sur la pathologie du cervelet, mais nous nous sommes efforcés surtout de mettre au point certaines questions insuffisamment traitées jusqu'à présent dans les ouvrages classiques, pathologie du pédoncule cérébral, de la protubérance, polioencéphalites, paralysie bulbaire asthénique, etc.

Pathologie des méninges rachidiennes. (N°. 83)

Nous avons étudié d'une façon particulière, dans cette partie du *Traité de Médecine et de Thérapeutique*, les méningites et méningo-myélites aiguës et les diverses formes de pachyméningite cervicale hypertrophiques avec quelques documents personnels.

Méningite cérébro-spinale causée par une variété spéciale de méningocoque. (N° 95.)

Chez un homme qui succomba à une méningite cérébro-spinale après dix-huit jours de maladie, nous avons constaté, avec M. Bloch, dans le liquide céphalo-rachidien, pendant la vie et dans le pus des méninges et des ventricules à l'autopsie, la présence de diplocoques intra ou extra-leucocytaires différents du méningocoque de Weichselbaum, parce qu'ils étaient incomplètement décolorés par le Gram. Les divers caractères de culture ou d'inoculation aux animaux présentaient des points communs et des différences avec ceux qui ont été assignés au méningocoque type Heubner ou type Weichselbaum ou au streptocoque de Bonome. Mais l'on sait que Longo, Concetti, Sorgente ont pu faire varier les caractères d'un même méningocoque par les passages, par la végétation dans divers milieux de cultures, de sorte qu'on est en droit de se demander si les agents des méningites cérébro-spinales, autres que les pneumocoques et autres pyogènes, décrits sous le nom de méningocoques ne constituent pas un groupe de microbes, ayant des caractères communs et des caractères variables, susceptibles d'être modifiés artificiellement, de telle sorte qu'on ne peut attribuer à aucun de ces caractères une valeur réellement spécifique.

Méningite à staphylocoques à forme hémiplégique (N° 21).

L'observation qui fait l'objet de ce travail est intéressante au double point de vue clinique et pathogénique. Cliniquement, la maladie observée chez une femme de quatre-vingt-sept ans, se traduisit uniquement par une hémiplégie flasque à début subit, qui évolua en une quinzaine de jours avec fièvre légère, seulement dans les derniers jours. La mort survint dans le coma. L'aspect clinique fut donc celui d'une hémorragie cérébrale banale. L'autopsie montra

l'existence d'une petite collection suppurée entre la dure-mère et l'os frontal, d'un placard de méningite suppurée recouvrant les circonvolutions de la zone rolandique, et d'un petit abcès intracérébral du lobe frontal. Le pus contenait du staphylocoque doré. L'origine de la lésion put être rapportée, à une petite ulcération épithéliomateuse suppurée de la peau du front. L'absence de réaction vive dans cette méningite rentre dans la loi générale des manifestations inflammatoires atténuées des vieillards.

DIVERS

Troubles oculaires multiples consécutifs à une attaque d'apoplexie hystérique.

Traitement du vertige auriculaire par les bromures à hautes doses.

MALADIES DU FOIE

Tuberculose expérimentale du foie et des voies biliaires.
(Nos 25, 35, 70.)

Lorsqu'on fait pénétrer dans le foie le bacille de Koch par une des trois voies que nous avons employées dans nos travaux en commun avec M. le professeur Gilbert (voies biliaires, artère hépatique, veine porte) on détermine des lésions qui, pendant une certaine période, tout au moins, ont des caractères très distincts.

a) L'inoculation dans le canal cholédoque et sans ligature de ce conduit, détermine particulièrement chez le lapin et le cobaye, des lésions dont on peut suivre les divers stades dans les cas favorables. Ce sont d'abord des signes d'angiocholite catarrhale puis par places on voit, en sacrifiant les animaux à des époques de plus en plus éloignées, des foyers d'angiocholite tuberculeuse irrégulièrement disséminés avec localisation au début des lésions dans la paroi des conduits biliaires, extension ultérieure à l'espace porte et évolution consécutive du tubercule jeune dans cet espace, sans nécrobiose, sans caséification. Les animaux n'ont sans doute pas survécu assez longtemps pour qu'on ait pu voir la fonte caséeuse et l'ouverture des

tubercules dans les conduits biliaires pour donner naissance à des cavernes. Ces résultats diffèrent donc de ceux obtenus à la même époque par Sergent qui détermina la production de cavernes biliaires chez le chien, analogues à celles qu'on observe chez l'homme, mais seulement après ligature du cholédoque.

b) Pour faire pénétrer les cultures tuberculeuses dans l'artère hépatique sans être obligé de lier le vaisseau consécutivement (ce qui entraîne une nécrose étendue du foie et la mort), nous faisions pénétrer l'aiguille de la seringue dans une branche collatérale, ligaturée au-dessous, et nous poussions l'injection de façon à l'envoyer dans le courant sanguin de l'artère hépatique; nous placions enfin une ligature sur l'artère traumatisée. La circulation dans l'artère nourricière du foie n'était ainsi nullement troublée du fait de l'injection. Toutefois l'introduction de cultures tuberculeuses mal émulsionnées dans l'artère hépatique peut donner de vastes foyers de nécrose s'accompagnant de lésions tuberculeuses secondaires, à la périphérie; mais dans beaucoup de cas, en employant des cultures bien divisées, on évite les embolies bacillaires oblitérantes dans les rameaux importants de l'artère hépatique et l'on voit se développer dans certains espaces portes, ou dans la paroi conjonctive du conduit biliaire, un tubercule dont l'évolution aboutit à la caséification, souvent rapide, du tissu conjonctif de l'espace et des éléments divers qu'il contient.

L'injection de bacilles finement émulsionnés suivant le procédé d'Arloing et P. Courmont donne naissance plutôt à une infection tuberculeuse diffuse du foie.

c) L'injection de bacilles dans une veine tributaire de la veine porte est suivie de l'apparition de tubercules qui occupent la périphérie des lobules. Toutefois on peut observer une phlébite tuberculeuse avec production de nodules tuberculeux dans l'espace porte, au voisinage de la veine, se confondant ultérieurement avec les tubercules intra-lobulaires.

Il résulte de ces recherches qu'il est possible de déterminer une angiocholite tuberculeuse par l'injection de cultures dans le cholédoque; mais ce mode d'infection est difficile à réaliser et doit être rare chez l'homme. Si les faits expérimentaux montrent la possibilité d'une *tuberculose systématique des voies biliaires* par infection ascensionnelle du bacille de Koch, il nous a paru que les tubercules

consécutifs à la pénétration du bacille par l'artère hépatique devaient être particulièrement propres à réaliser la tuberculose généralisée des voies biliaires, opinion qui a été reprise plus tard par Jacobson : les tubercules développés dans les espaces portes s'ouvrent alors dans les conduits biliaires et déterminent leur tuberculisation.

Enfin, la disposition des lésions hépatiques au début est assez caractéristique pour qu'on puisse en général sur les coupes reconnaître la voie d'apport du bacille. Le diagnostic topographique des lésions pourrait ainsi conduire au diagnostic pathogénique.

Cirrhoses tuberculeuses expérimentales (N° 103).

La cirrhose tuberculeuse expérimentale a été observée pour la première fois par MM. Hanot et Gilbert qui l'ont considérée comme le résultat de l'évolution fibreuse du tubercule hépatique causé par un bacille à virulence atténuée, tout en admettant la possibilité de cirrhoses relevant de l'action des toxines tuberculeuses soit seules, soit associées à d'autres agents d'intoxication. Les faits que nous avons rapportés montrent bien le rôle non plus de l'atténuation de la virulence du bacille mais de l'exaltation de la résistance organique, dans l'édification de ces scléroses hépatiques.

La cirrhose fut observée chez des animaux tuberculisés et traités par la lécithine, et tandis que les témoins inoculés le même jour succombaient assez rapidement avec des lésions granuliques ou caséeuses diffuses, les animaux traités survécurent longtemps et leur foie offrait une cirrhose manifeste. Dans les deux séries le même bacille virulent fut l'agent des altérations hépatiques, mais celles-ci revêtirent un type dissemblable par suite de l'état différent du terrain organique. Ces foies scléreux étaient plutôt augmentés de volume, tantôt granuleux à la surface, tantôt d'aspect ficelé. Ce qui caractérise au point de vue histologique ces cirrhoses, c'est la vitalité intense de la néoformation conjonctive qui a étouffé les foyers tuberculeux primitifs de telle sorte que l'organe n'est plus constitué par places que par un bloc fibreux. Dans ces vastes espaces de tissu scléreux on constatait la présence d'une quantité considérable de néocanalicules biliaires développés consécutivement à l'envahissement des lobules par les éléments conjonctifs exubérants. Ces canalicules subissent sur certains points une transformation spéciale.

Tandis que les éléments de ces capillaires se présentent ordinairement sous la forme de petites cellules tassées les unes à côté des autres en boyaux vermiculaires et atrophiées, dans quelques-uns des foies que nous avons étudiés, on voit au contraire nettement par places ces éléments cellulaires s'hypertrophier et constituer des alvéoles ou des boyaux formés de cellules arrondies plus grosses que les petites cellules des canalicules et groupés en amas à côté les uns des autres. Au milieu de ces néocanalicules transformés on voit souvent des conduits biliaires à épithélium cylindrique également augmentés de volume. Ces alvéoles ou ces canaux sont groupés sur certaines régions répondant aux grosses bosselures que l'examen macroscopique nous avait montrées, et qui sur la coupe ont un aspect fibreux blanchâtre ou sont teintés, par places, en jaune verdâtre par la bile. Souvent ces zones ont subi dans leur centre, probablement insuffisamment nourri, un certain degré de nécrose; les éléments y sont mal colorés par les réactifs, quoique très distincts, et c'est à la périphérie qu'on doit étudier la structure des lésions.

Certaines parties de ces coupes, où il n'existe plus trace de lobules, prennent ainsi l'aspect d'un tissu adénomateux. Cette constatation peut-être rapprochée des faits d'adénomes observés chez l'homme, où la cirrhose tient une place des plus importantes ; elle montre comment le processus inflammatoire peut mettre en mouvement la néoformation épithéliale, suivant un mécanisme conforme à la conception de Ribbert sur l'origine des néoplasies épithéliales.

Des constatations de même ordre ont été faites en même temps que nous par Bezançon et Griffon dans des cirrhoses tuberculeuses expérimentales. Ces auteurs ont vu aussi un processus de néoformation adénomateuse dans la sclérose comme il en existait sur les coupes que nous avons montrées à la Société médicale des hôpitaux.

Des hémorragies de la vésicule biliaire d'origine toxi-infectieuse
(Nos 30, 40).

Au cours d'intoxications expérimentales par des toxines microbiennes, nous avons observé sept fois, sur une série de 82 animaux d'espèces différentes, la présence de sang coagulé en gros caillots, ou liquide dans la vésicule biliaire. Ces hémorragies étaient consécutives à des thromboses vasculaires de la muqueuse. Les capil-

laires, dans un cas, étaient extrêmement distendus, formant de véritables sinus gorgés de sang. La constatation de ces hémorragies expérimentales de la vésicule biliaire est nouvelle.

Il faut rapprocher de ces faits les hémorragies des voies biliaires signalées autrefois par Budd, Louis, Lebert, Rokitansky dans la fièvre jaune, l'ictère grave, le typhus, et qui sont rarement mentionnées dans les ouvrages classiques.

Cette constatation n'est pas sans intérêt, car on est en droit de penser que ces hémorragies, dans les maladies infectieuses, constituent un nouveau facteur de gravité, une cause d'accidents douloureux en rapport avec la migration des caillots; enfin, on peut se demander si ces derniers ne peuvent devenir le noyau de concrétions calciques ou de cholestérine, et favoriser le développement de la lithiase biliaire. A l'appui de cette hypothèse nous rappellerons que Bouisson a signalé l'existence d'un petit caillot sanguin au centre d'un calcul biliaire, et Frerichs a vu des calculs qui paraissaient également de nature hématique, en voie de formation et adhérents à la paroi de la vésicule.

Complications de la lithiase biliaire. (Nos 3, 19, 100).

Nous avons relaté plusieurs complications de la lithiase biliaire. Le *cancer de la vésicule biliaire* consécutif à la lithiase est généralement méconnu, même quand il se propage au foie, comme dans un cas que nous avons étudié, où les seuls symptômes de la lithiase attiraient l'attention. Toutefois, l'exagération remarquable des phénomènes douloureux devenus permanents dans lé cas observé était due à la lésion néoplasique.

Chez une femme atteinte de lithiase ancienne et de cirrhose biliaire, nous avons vu des *abcès d'origine angiocholitique* et *un abcès sous-phrénique* consécutif.

Dans un autre cas, il s'agissait d'une cholécystite suppurée avec *rupture de la vésicule* et *abcès péricholécystique* contenant des calculs. L'angiocholite suppurée ascendante avait transformé le foie en une véritable éponge purulente, les conduits biliaires étaient dilatés, remplis de pus et de gaz, de sorte que sur les coupes on avait un aspect analogue à celui que présentent certaines scléroses pulmonaires avec dilatations bronchiques. Toutes les réactions organiques furent

dans ce cas remarquablement frustes. Cette cholélithiase ancienne n'avait donné lieu pendant longtemps à aucun symptôme ; la malade, notamment, n'avait jamais accusé de douleur rappelant même les accès frustes de la colique hépatique, et cependant l'affection était de date ancienne, puisque les canaux biliaires intra et extrahépatiques étaient dilatés et scléreux, et le foie cirrhotique. L'infection se généralisa à toute l'étendue des voies biliaires, et l'on n'observa comme symptômes nets que le gonflement du foie qui resta absolument indolent, l'ictère et une fièvre d'abord légère, puis progressivement croissante, sans frissons, sans retentissement sur l'état général. Bien plus, la vésicule fut perforée, une péritonite locale se développa, toujours sans douleurs, sans vomissements, sans aucune des manifestatioas locales ou générales qu'on a coutume d'observer en pareil cas.

Dans la lithiase biliaire, il est donc souvent difficile d'être fixé par les signes cliniques sur l'état des voies biliaires et de la cellule hépatique.

L'hémodiagnostic dans les infections des voies biliaires. (N° 100.)

A propos d'un cas dans lequel l'infection consécutive à la lithiase était difficile à affirmer, nous avons été amené à étudier l'état du sang, et nous avons répété ultérieurement cet examen dans tous les cas de lithiase biliaire où l'infection pouvait être soupçonnée. Nous avons vu que dans les cas d'infection vésiculaire ou canaliculaire, le nombre des leucocytes était augmenté, et surtout que la proportion des leucocytes polynucléaires neutrophiles pouvait atteindre un chiffre très élevé, 89 et 91 p. 100 dans un cas. Nous pensons donc que l'examen quantitatif et qualitatif des éléments du sang devra être pratiqué chez tous les sujets atteints d'accidents de lithiase biliaire, car l'hémodiagnostic dans ces cas pourra rendre les mêmes services que dans les affections abdominales, appendicites, annexites, etc., et conduire parfois à une intervention chirurgicale précoce que l'examen clinique seul n'engageait pas à entreprendre. Or, il n'est pas sans utilité d'intervenir de bonne heure chez les sujets atteints d'infections plus ou moins latente des voies biliaires, chez lesquels la cellule hépatique est beaucoup plus souvent et beaucoup plus profondément malade qu'on ne suppose généralement.

Les altérations des cellules hépatiques dans la lithiase biliaire infectée. (Nos 3, 100.)

Nous avons vu souvent des sujets atteints d'accidents lithiasiques bien supportés, chez qui l'infection des voies biliaires, latente depuis longtemps, paraissait n'avoir pas atteint gravement le parenchyme hépatique, succomber à la suite d'interventions chirurgicales, rapidement, en vingt-quatre ou trente-six heures, sans se réveiller en quelque sorte du shock opératoire. Dans tous ces cas nous avons trouvé à l'examen histologique du foie des altérations cellulaires extrêment développées.

Nous pensons que l'hépatite existait, chez ces malades infectés, depuis longtemps, sans traduire son existence dans les conditions ordinaires de vie, mais la déchéance de ces cellules a été précipitée par le shock opératoire; l'infection réveillée par le traumatisme chirurgical a achevé de détruire ces éléments déjà dégénérés. L'insuffisance hépatique aiguë ainsi créée devient un des éléments qui concourent au dénoûment fatal chez ces malades. Il serait donc utile de dépister de bonne heure dans ces cas l'infection latente des voies biliaires, et d'être renseigné sur l'état de la cellule hépatique qui peut en subir les effets.

Nous avons appelé l'attention à plusieurs reprises dans divers mémoires sur l'importance de ces altérations hépatiques latentes, qui ne se révèlent qu'à l'occasion d'une infection ou d'une intoxication nouvelles.

LÉSIONS EXPÉRIMENTALES DU FOIE DÉTERMINÉES PAR LES TOXINES

(N° 42.)

Parmi les grands processus pathogéniques, le premier rang est attribué à l'heure actuelle aux intoxications. En dehors des intoxications exogènes, nous avons appris à connaître, grâce surtout aux travaux du professeur Bouchard, le rôle considérable des intoxications endogènes, des auto-intoxications. A côté de ces dernières, une mention toute spéciale doit être réservée aux intoxications d'origine microbienne, dont les portes d'entrée sont d'ailleurs multiples,

puisque les manifestations des diverses infections se résolvent le plus souvent, en dernière analyse, en phénomènes d'intoxication.

Dans divers travaux et particulièrement dans notre *Thèse* inaugurale (1897), nous nous sommes proposé de rechercher l'action des produits toxiques microbiens sur le foie et le rein. Nos expériences, ont été faites avec les toxines des microbes de la diphtérie et du tétanos, du colibacille, du pyocyanique, du streptocoque et du staphylocoque, enfin avec la ricine et l'abrine. Les injections ont été pratiquées dans les veines ou sous la peau. Les conditions d'expériences ont été des plus variées, de telle sorte que nous avons créé des intoxications aiguës, subaiguës et chroniques.

Grâce à ces intoxications expérimentales qui ont porté sur plus de 80 animaux (cobayes, lapins, chiens) nous avons pu, d'une part, isoler en quelque sorte l'action de la toxine qui dans les infections complexes de l'homme ne peut être que soupçonnée au milieu des facteurs pathogéniques les plus divers, et d'autre part, suivre pour ainsi dire jour par jour, la genèse et l'évolution des lésions.

Hépatites expérimentales aiguës ou subaiguës.

Les lésions du foie dans la DIPHTÉRIE ont été peu étudiées, car les altérations de cet organe ne sont, en général, pas appréciables en clinique et ne se traduisent pas par des symptômes faciles à distinguer au milieu du tableau de l'intoxication générale.

Dans les cas d'intoxications expérimentales *suraiguës*, nous avons constaté la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques, surtout à la périphérie des lobules, tandis que la partie centrale de ceux-ci présente des cellules en dégénérescence hyaline ou atrophiées, au milieu des capillaires dilatés et des leucocytes exsudés entre les travées.

Le parenchyme est surtout malade dans les cas d'une durée un peu plus longue où l'on observe nettement dans les lobules cette *dégénérescence centrolobulaire* à tous les degrés, sur laquelle nous avons appelé particulièrement l'attention. A la périphérie, les travées ont conservé leur disposition normale, mais les cellules sont souvent volumineuses, uniformément colorées, avec un noyau plus vivement teinté par les réactifs, parfois double. En examinant les cellules de plus en plus rapprochées du centre du lobule, on voit le protoplasma

se remplir de vacuoles incolores, diminuer peu à peu de quantité, de sorte que certaines cellules ne contiennent plus que quelques granulations protoplasmiques normales ; enfin autour de la veine sus-hépatique on ne distingue plus que les cellules en voie d'atrophie, irrégulièrement disposées, au milieu des capillaires dilatés et des leucocytes exsudés ; ces cellules dont les contours sont dessinés par un trait bien distinct, ont un noyau clair, qui ne tranche sur le protoplasma également clair et transparent que par le cercle légèrement teinté qui le limite.

Nous n'avons pas observé d'hépatite aiguë due à l'INTOXICATION PYOCYANIQUE. Dans quelques cas nous avons pu toutefois constater des signes de dégénérescence des cellules peu étendues et peu prononcées (état graisseux, état vacuolaire du protoplasma, déformation, atrophie des travées).

Des altérations du foie ont été signalées dans l'INTOXICATION COLIBACILLAIRE AIGUE par MM. Gilbert et Roger. Hanot et Boix ont attaché une importance particulière à l'action des toxines colibacillaires comme facteur d'ictère grave. Dans nos expériences nous avons vu quelques fois des altérations des cellules des travées hépatiques, (état graisseux ou vacuolaire du protoplasma) ; mais surtout nous avons signalé la présence de *foyers de nécrose hyaline* bien circonscrits. De plus à côté des lésions dégénératives nous avons vu souvent des *hypertrophies* très nettes des travées cellulaires, dans lesquelles la multiplication nucléaire était manifeste.

Nous avons trouvé, dans le foie, à la suite D'INTOXICATIONS TÉTANIQUES aiguës, des altérations particulièrement prononcées des cellules hépatiques et des vaisseaux. Les travées étaient déformées par suite de l'atrophie des cellules, qui présentaient souvent de la dégénérescence graisseuse et quelquefois une dégénérescence hyaline. Les capillaires étaient congestionnés, dilatés surtout vers les parties centrales des lobules ; dans quelques cas, la disposition trabéculaire était complètement bouleversée par ce développement du système capillaire. Quant aux espaces portes, ils présentaient, suivant les cas, une légère prolifération embryonnaire ou une hyperplasie conjonctive toujours peu marquée, sans lésion notable des vaisseaux ou des conduits biliaires.

Enfin, nous citerons également les altérations hépatiques (n° 58) que nous avons observées avec M. Phisalix chez des lapins qui

avaient reçu les produits solubles élaborés par un bacille isolé d'une septicémie des cobayes. Tous les animaux qui avaient reçu dans la veine 10 à 12 centimètres cubes de ces toxines présentèrent des altérations hépatiques limitées aux zones centrolobulaires, assez intenses pour être visibles à l'œil nu souvent, et pour donner à un faible grossissement l'aspect du *foie interverti*. La lésion est caractérisée d'une façon générale par la dégénérescence graisseuse, plus ou moins accusée, et la nécrose cellulaire, avec infiltration de leucocytes mononucléaires et polynucléaires. Dans certains cas, on ne distingue plus, dans ces régions, qu'un stroma amorphe coloré légèrement en bleu grisâtre par la thionine, çà et là des vestiges de paroi capillaire hyaline, des granulations diversement teintées mêlées aux leucocytes. A la périphérie de ces foyers, les cellules des travées sont souvent bien distinctes, gonflées, chargées de granulations graisseuses; les cellules voisines, plus rapprochées du centre du lobule, s'atrophient rapidement, tandis que les cellules de la périphérie voisine de l'espace porte sont remarquablement conservées, plus volumineuses qu'à l'état normal et vivement colorées.

Si l'on rapproche ces lésions de nécrose cellulaire remarquablement *systématisées*, dans cette dernière intoxication, aux *zones péri-sus-hépatiques*, et respectant constamment les parties voisines des espaces portes, des altérations que nous avons relatées plus haut, et de celles qui ont été décrites par d'autres auteurs dans la tuberculose (Carrière), dans l'éclampsie (Bar), on est amené à penser qu'en dehors des troubles engendrés par la stase d'origine cardiaque, la *vulnérabilité des zones centrolobulaires*, semble être un des caractères particuliers à certaines intoxications, et que cette détermination n'est peut-être pas sans favoriser dans une certaine mesure le développement des cirrhoses à localisations péri-sus-hépatique.

Hépatites scléreuses expérimentales. Cirrhoses.

Dans les intoxications microbiennes à évolution lente produites par l'injection de petites doses de poison ou par des injections répétées à plus ou moins longue distance, nous avons vu des lésions du foie tantôt limitées au tissu conjonctif qui était le siége de néoformations embryonnaires ou vraiment sclèreuses, tantôt étendues également au parenchyme même du foie. Nous avons vu ainsi se constituer

des altérations hépatiques tout à fait comparables aux diverses *cirrhoses* de l'homme et même dans un cas nous avons réalisé le type du *foie ficelé*.

Dans les intoxications lentes, prolongées, *dues à la toxine diphtérique*, les altérations des espaces portes qui, dans les cas aigus, consistent en une légère prolifération embryonnaire, deviennent plus accusées; une légère sclérose apparaît dans les espaces interlobulaires, les tractus conjonctifs ou les cellules rondes s'engagent entre les travées ou dans les fissures de Kiernan et quelques néocanalicules se montrent çà et là entre les vaisseaux et les conduits biliaires.

Quand la survie a été très longue, les altérations cellulaires ne sont plus qu'à l'état d'ébauche dans la région voisine de la veine centrale, mais elles peuvent faire aussi défaut; la prolifération du tissu conjonctif des espaces est généralement très accusée; le processus de néoformation se montre tantôt encore en évolution, tantôt sous l'aspect de tissu fibreux plus ou moins abondant, indice d'un travail inflammatoire antérieur.

Dans l'*intoxication pyocyanique*, des lésions du foie ont été indiquées par M. Charrin et par Krawkow. D'après nos expériences, il nous a semblé qu'il était difficile de caractériser d'une façon générale ces lésions ; car elles sont très diverses suivant les cas. Nous avons noté souvent une tendance à la fibrose des espaces portes ; cette fibrose, à l'état embryonnaire dans les intoxications de peu de durée, se prononce de plus en plus dans la maladie chronique et prend les caractères de la sclérose constituée. En même temps ou indépendamment de la néoplasie des espaces portes, les cellules hépatiques offrent tantôt des signes de réaction inflammatoire (hypertrophie des travées, etc.), tantôt des signes de dégénérescence : état graisseux, état vacuolaire des cellules, déformation, atrophie des travées. Un des caractères les plus frappants des cirrhoses hépatiques dues à cette intoxication, est l'apparition de *néo-canalicules biliaires* en assez grand nombre.

Nous rappellerons que c'est dans un cas d'intoxication pyocyanique de plusieurs mois de durée que nous avons observé chez un animal atteint de cirrhose hépatique et de lésions rénales, la *dégénérescence amyloïde* des artérioles du foie et des reins.

Les *toxines colibacillaires* ont provoqué chez quelques animaux intoxiqués longuement une sclérose en évolution des espaces portes,

tendant à dissocier les lobules plutôt qu'à les circonscrire, et paraissant plus développée au pourtour des conduits biliaires; les néocanalicules biliaires étaient également ici bien apparents. Les cellules hépatiques étaient par place dégénérées, mais on en trouvait en voie de régénération.

Un cas relatif à une intoxication de six mois par les *toxines streptococciques* est particulièrement intéressant, car il existait des déformations très accusées du foie : bosselures, dépressions fibreuses, bords déformés, scléreux, caractères qui étaient bien en rapport avec les lésions histologiques (cirrhose, surtout porto-biliaire et légèrement péri-sus-hépatique).

L'intoxication par la *ricine* et par l'*abrine* nous a donné des résultats très comparables à ceux que nous obtenions avec les toxines microbiennes.

Tous ces faits expérimentaux nous ont conduits à affirmer que des infections générales ou locales pouvaient déterminer une toxhémie qui engendrait à son tour des altérations parenchymateuses ou interstitielles du foie. Suivant que l'intoxication d'origine microbienne est *aiguë* ou *chronique*, *passagère*, *répétée* ou *permanente*, les lésions seront d'ordre différent. Nous avons reproduit par l'expérimentation la plupart des éventualités présentées par la clinique. Nous pouvons, utilisant nos observations expérimentales, pour éclairer la pathologie humaine, affirmer que certaines hépatites aiguës ou subaiguës, et l'ictère grave, de même que certaines cirrhoses peuvent relever parfois pour une part, sinon complètement, de l'intoxication microbienne.

Gastrorragies dans les cirrhoses. (N°s 1, 62.)

Nous avons observé deux cas de mort foudroyante par gastrorragie dans des cirrhoses hépatiques.

Dans un cas il s'agissait de ruptures de varices stomacales. Le réseau veineux était extraordinairement développé et la dissection nous montra l'existence d'une circulation collatérale complémentaire par les plexus veineux périœsophagiens des plus remarquables.

Le mécanisme était tout autre dans le fait que nous avons déjà cité plus haut, c'était une thromboartérite suivie de rupture du vaisseau qui était en cause.

L'atrophie secondaire des cirrhoses hypertrophiques alcooliques. (N° 102.)

On admettait jusque dans ces derniers temps que la distinction entre les cirrhoses hypertrophiques et les cirrhoses atrophiques alcooliques bien établie par les travaux de Hanot et Gilbert ne souffrait pas d'exception. Nous avons pu suivre un malade chez qui nous avons vu le foie s'hypertrophier progressivement jusqu'à mesurer 24 centimètres de matité sur la ligne mamelonnaire pendant une première phase, puis rétrocéder peu à peu de telle sorte qu'à l'autopsie le foie ne pesait plus que 950 grammes. Pendant la première période l'ascite était très peu développée, elle augmenta au contraire et atteignit un volume plus élevé dans la deuxième période. Nous avons pris soin de distinguer l'évolution de cette cirrhose de celle des congestions hépatiques suivies de rétrocession de l'organe. Il y a bien eu chez notre malade deux types anatomo-cliniques successifs et la seconde phase doit être distinguée des atrophies constatées dans certaines maladies du foie et en rapport avec une hépatite aiguë, un ictère grave. MM. Gilbert et Lippmann, M. Follet, ont produit en même temps que nous, des faits du même ordre. Il est donc permis de penser que certaines cirrhoses hypertrophiques alcooliques dont l'évolution paraissait devoir être lente, et le pronostic plutôt favorable, peuvent subir une transformation dont la cause est difficile à apprécier, et aboutir rapidement à la terminaison fatale en présentant les signes de la cirrhose atrophique.

Les nævi artériels de la peau et des muqueuses et les maladies du foie. (N° 98.)

Le professeur Bouchard a décrit en 1889, chez les malades atteints de lésions du foie des néoformations vasculaires de la peau et des muqueuses de deux sortes. Une première variété est caractérisée par des dilatations vasculaires, non entourées d'une auréole de capillaires variqueux, formant une *tache* d'un rouge de *rubis*, plane ou peu saillante, ne s'effaçant pas sous la pression du doigt, siégeant sur le cou, le thorax et l'abdomen surtout; la seconde variété constitue les *nævi artériels* proprement dits. Ce sont des tumeurs comparables à un grain de chènevis ou de millet, plus ou moins saillantes, irrégulièrement arrondies, et qu'on rencontre sur la peau de la face, de l'oreille,

le dos de la main et des doigts, sur la muqueuse du nez, du pharynx, de la voûte palatine. Elles sont animées de battements et donnent naissance, quand elles sont excoriées, à des hémorragies artérielles parfois très graves. Nous avons rapporté quatre observations de cirrhoses alcooliques et peut être tuberculeuses du foie dans lesquelles ces nævi artériels furent constatés en nombre variable. Nous les avons recherchés, mais sans succés, chez les malades indemnes d'affections hépatiques. Leur valeur séméiologique est donc loin d'être négligeable, et M. Bouchard a même montré que ces nævi rétrocédent ou augmentent de nombre avec l'évolution favorable ou non de la maladie du foie.

Nous avons de plus fait l'examen histologique d'une de ces tumeurs, qui n'avaient pas été encore étudiées au point de vue anatomique, et nous avons reconnu que la plus grande partie du nævus était formée par de grands lacs sanguins en communication directe avec des artérioles remarquablement augmentées de volume. La structure de ces nævi artériels de la peau ou des muqueuses rend donc bien compte de la gravité des hémorragies auxquels ils peuvent donner naissance.

Les hémorragies de cette nature constituent une complication parfois grave des maladies du foie et particuliérement de la cirrhose atrophique sur laquelle il nous a semblé utile d'appeler de nouveau l'attention, bien que ces lésions cutanées eussent été déjà indiquées briévement aprés M. Bouchard, par Hanot et Lévi, Gaucher, Osler; MM. Gilbert et Herscher en ont donné en même temps que nous une description analogue.

Cancer des voies biliaires par effraction dans le cancer primitif du foie. (N° 16.)

Étude d'une forme anormale de cancer primitif du foie observée avec M. Gilbert. Apparition chez une jeune femme de ving-et-un ans d'un ictère avec prurit et douleurs à forme gastralgique. L'ictère persiste pendant plusieurs mois, le foie augmente de volume progressivement, les hémorragies se répétent, les forces diminuent et la mort survient avec les symptômes de l'insuffisance hépatique. L'autopsie montra l'existence d'un cancer massif du lobe droit logé dans la profondeur du foie (épithélioma alvéolaire). Mais, de plus, émanant de cette tumeur où il prenait naissance par de multiples racines, un volumineux bourgeon cancéreux, suivant les canaux

hépatique et cholédoque, descendait à l'intérieur de ce dernier jusqu'auprès de son ouverture dans le duodénum. Ce bourgeon, très analogue aux productions néoplasiques signalées dans l'adénome qui envahissent les veines sus-hépatiques, ne remplissait pas entièrement le calibre du canal cholédoque. Il est probable que cette sorte de thrombus cancéreux se fragmentait et produisait de petites embolies qui obstruaient l'orifice inférieur du cholédoque, et, dans leur migration, provoquaient les douleurs simulant la colique hépatique. Enfin, l'obstruction des voies biliaires avait engendré une cirrhose très analogue aux cirrhoses biliaires expérimentales.

DIVERS

Un cas d'hypothermie remarquable au cours d'une hépatite subaiguë. Calcification de la vésicule biliaire.

MALADIES DES REINS

ÉTUDES SUR LA PATHOGÉNIE DES NÉPHRITES

(N° 42.)

Nous avons étudié les lésions du rein provoquées par les toxines microbiennes en nous plaçant dans les conditions que nous avons indiquées plus haut à propos du foie. Certains animaux (chiens, lapins, cobayes) avaient reçu des doses de toxines capables d'entraîner la mort rapidement et ont succombé à cette intoxication suraiguë. D'autres ayant reçu des doses fortes n'ont pas été tués mais ont été rendus malades pendant un temps plus ou moins long. Enfin chez certains animaux nous avons déterminé une intoxication permanente soit avec de petites quantités de toxine fréquemment injectées, soit avec des quantités plus considérables engendrant des états morbides passagers, puis quand l'animal paraissait remis, il était soumis à une nouvelle intoxication. Nous avons provoqué ainsi des altérations du rein aiguës ou subaiguës, et des altérations chroniques en évolution ou éteintes en quelque sorte, séquelles des lésions aiguës antérieurement provoquées.

Nous allons étudier ces altérations, différentes par la durée de leur évolution, dans les diverses intoxications.

Les altérations des reins dans la *diphtérie humaine* avaient été étudiées par Cornil et Brault, Wagner, Furbringer, Weigert et surtout, dans ces derniers temps, par Morel (1891) et par Œrtel. Les recherches expérimentales de Roux et Yersin, Thérèse, Enriquez et Hallion avaient montré, dans quelques cas isolés, l'action de la toxine diphtérique sur les divers éléments des reins. Dans nos recherches expérimentales, nous avons étudié les différents aspects des lésions, suivant l'intensité et la durée de l'intoxication. Dans l'intoxication *suraiguë* par la **toxine diphtérique**, les glomérules sont, en général, gros, dilatés; les capillaires sont remplis de sang et souvent rompus. La cavité capsulaire contient parfois un exsudat granuleux. Les tubes contournés sont toujours malades (tuméfaction des cellules, protoplasma granuleux, contenant des gouttelettes de graisse, boules hyalines), etc.

Quand l'action du poison est de *plus longue* durée (huit jours à un mois) les altérations des vaisseaux deviennent plus manifestes. Sur toutes les coupes, les artères se distinguent nettement par l'épaississement de leurs parois et la présence de cellules embryonnaires répandues en grand nombre autour d'elles, et dans l'épaisseur de la tunique externe.

Lorsque l'intoxication a eu une *très longue* durée (plusieurs mois), on observe une tendance à l'atrophie glomérulaire et même des scléroses glomérulaires avec symphyse et des scléroses atrophiques intertubulaires bien constituées, qui sont peu marquées, il est vrai, dans certains cas, mais toujours les altérations épithéliales restent les mêmes et consistent en des modifications profondes du protoplasma sur lesquelles nous avons insisté.

Du côté des reins, dans l'**intoxication pyocyanique**, les atteintes les plus importantes sont celles du tissu interstitiel. Dans les cas aigus, de quelques jours de durée, on constate une infiltration de cellules rondes qui engainent les tubes; à ces cellules, sont mêlées quelques fibrilles jeunes. Lorsque l'intoxication est plus longue, le tissu scléreux adulte constitué entoure tous les tubes; ceux-ci offrent des lésions épithéliales plus ou moins accentuées suivant les régions, indiquant les degrés divers du processus inflammatoire. Quant aux

glomérules, ils ne présentent dans la maladie aiguë que de la congestion de leurs capillaires, tandis que dans l'intoxication longtemps prolongée, on voit apparaître des plaques de tissu conjonctif entre les anses, la capsule est épaissie, elle est soudée au glomérule partiellement ou dans toute son étendue. Les vaisseaux présentent, dans quelques cas, une altération de leur tunique interne; il nous a semblé qne l'hyperplasie de la tunique moyenne était plus fréquente.

M. Gaucher a signalé la néphrite au cours du tétanos chez l'homme; Wagner a décrit deux cas de néphrite tétanique. Boutin (Toulouse 1895), dans des expériences d'intoxication aiguë, par la **toxine tétanique**, a constaté dans les reins l'intégrité à peu près complète des glomérules et des lésions intenses des épithéliums des tubes sécréteurs.

Chez nos animaux, nous avons rencontré des altérations des glomérules (dilatation des capillaires, hémorragies), des traces d'un processus inflammatoire subaigu (symphyse incomplète, péricapsulite, sclérose partielle), mais pas d'atrophie glomérulaire. Les tubes sécréteurs offrent des lésions généralisées dans les cas aigus (dégénératives ou inflammatoires) et, dans les cas de longue durée, des altérations analogues mais localisées sur les coupes à quelques régions. Le tissu conjonctif était à peu près indemne en général ainsi que les gros vaisseaux.

Dans les **intoxications streptococcique et staphylococcique** les reins présentent des lésions très prononcées des tubes contournés ou des anses larges de Henle, tantôt généralisées, tantôt partielles, suivant les conditions de l'intoxication expérimentale. Les glomérules sont souvent gros, congestionnés, mais non transformés par un processus inflammatoire. Le tissu interstitiel est peu modifié, sauf au voisinage des vaisseaux qui sont particulièrement malades. Dans les intoxications aiguës, les artérioles de petit calibre sont entourées d'un manchon leucocytaire assez dense; les vaisseaux glomérulaires et le pédicule du bouquet vasculaire sont toujours engainés par les cellules rondes. Quand la maladie a été plus longue, les artérioles sont épaissies uniformément et se distinguent ainsi plus nettement sur les coupes qu'à l'état normal.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les résultats dont nous venons de donner un résumé succint permettent-ils d'arriver à des conclusions intéressant la pathologie humaine? Les intoxications par les produits bactériens, que l'on réalise d'une façon idéale chez l'animal, alors que chez l'homme la multiplicité et la confusion des facteurs morbides, s'opposent à l'édification d'une conception pathogénique certaine, ces intoxications peuvent-elles être invoquées pour essayer de résoudre un certain nombre de problèmes de pathologie générale et spéciale? C'est ce que nous avons cherché à établir en nous appuyant sur les résultats acquis dans cette voie, en analysant et en composant les états morbides créés par les différents modes d'intoxication aiguë, subaiguë ou chronique. Que la plupart des néphrites aiguës, des néphrites des maladies infectieuses, relèvent de l'intoxication microbienne, c'est ce qui avait été déjà démontré avant nous et que nous n'avons pu que confirmer.

Mais comment pouvons-nous interpréter d'autre part, les résultats expérimentaux que nous avons obtenus dans les intoxications *subaiguës* ou *chroniques*, et quelles sont les applications que nous sommes en droit de faire de ces données expérimentales à la pathologie humaine?

Les conditions d'intoxication telles qu'elles sont réalisées chez l'homme doivent être divisées tout d'abord en deux variétés. En effet, tantôt l'intoxication est *momentanée*, *passagère*, parce que la source des poisons a disparu après un temps variable; tantôt, au contraire, cette intoxication est *continue*, *persistante* parce que le foyer d'élaboration des toxines est toujours actif ou constamment renouvelé.

Les maladies infectieuses à évolution cyclique réalisent parfaitement le premier type d'intoxication à durée limitée que nous avons en vue. La diphtérie, la fièvre typhoïde, la pneumonie, l'érysipèle, etc., produisent dans l'économie des poisons qui agiront pendant un temps limité avec une intensité variable. Les infections chroniques ou les infections répétées (érysipèle, angine, bronchite, grippe, etc.), représentent la deuxième catégorie. Ces conditions pathogéniques ont été assez bien réalisées par nos divers modes d'expérimentation.

A la suite d'une *intoxication profonde*, on peut constater, suivant

les cas, deux types de lésions : les unes sont *totales*, étendues à tout le parenchyme de l'organe, frappant avec plus ou moins d'intensité chacun des divers éléments ; les autres sont *partielles*, elles se limitent à certains territoires et dans ces derniers atteignent parfois électivement certains éléments.

Les premières sont, en somme, des *lésions aiguës prolongées* ; elles aboutissent à une désorganisation complète assez rapide et sont une cause de mort fatale dans un délai de quelques jours à quelques semaines. Les lésions histologiques du rein que nous avons constatées dans ces cas sont essentiellement diffuses ; elles sont plutôt dégénératives qu'inflammatoires. Chez l'homme, cette forme est réalisée, par exemple, dans les néphrites aiguës de la convalescence des fièvres, qui tuent les malades par insuffisance rénale (néphrite post-scarlatineuse aiguë), dans un laps de temps assez court après l'évolution de la maladie.

Dans d'autres cas, les lésions qui persistent après l'infection ne sont *pas aussi étendues*, soit que l'agent pathogène n'ait frappé que certaines parties du rein ; soit, ce qui est plus vraisemblable, que les altérations, généralisées d'abord, se soient atténuées ou aient disparu dans certaines régions moins vulnérables, pour ne persister que sur quelques-unes pour des raisons que nous ne connaissons pas. Quoi qu'il en soit, le fait important est celui-ci : après une intoxication de durée plus ou moins longue, mais arrêtée dans sa source, il subsiste des *lésions partielles*.

On peut encore ici distinguer, d'après les cas expérimentaux que nous avons observés, deux variétés, suivant que ces lésions *partielles* sont *bruyantes*, *progressives* ou *silencieuses et stationnaires* :

Dans la première variété, la persistance des lésions est attestée par des symptômes rénaux plus ou moins accentués (albuminurie, cylindres urinaires, etc.), variables dans leur intensité ; et la progression de ces lésions peut amener la mort. La cause de l'existence de ces états pathologiques, après la disparition ou l'atténuation tout au moins de l'intoxication, est difficile à préciser.

Quoi qu'il en soit, cette persistance à la suite de l'intoxication microbienne de lésions *partielles*, progressives, à manifestations plus ou moins bruyantes nous paraît un fait établi. De nombreuses expériences nous ont permis de constater les degrés et les stades divers de ces lésions partielles.

A côté de ces faits, nous rangeons ceux qui ont trait à des lésions également *limitées, peu étendues*, mais *dont l'évolution est arrêtée* et qui ne donnent lieu à *aucun symptôme apparent*. Elles sont caractérisées par la transformation fibreuse de quelques glomérules, ou la destruction fonctionnelle à peu prés compléte de certains systèmes tubulaires; toutes ces modifications s'accompagnent d'une réaction scléreuse du tissu conjonctif trés variable. Puis, les choses en restent là, et les altérations ne progressent plus parce que la cause a disparu, ou que les lésions sont constituées sur des types fixes (transformation fibreuse, régression des cellules, retour à l'état indifférent). Bref, les organes ont subi une atteinte grave mais partielle qui les a privés d'une partie de leurs éléments fonctionnels.

Qu'un certain nombre de causes morbides (intoxications microbiennes diverses) viennent accumuler leurs effets à des intervalles variables, ces altérations partielles, en se multipliant, conduiront à la fin à une insuffisance fonctionnelle plus ou moins caractérisée. Si l'on ajoute aux intoxications microbiennes toutes les causes d'auto-intoxications et d'intoxications exogénes, on conçoit que les organes, attaqués peu à peu partiellement, arrivent à être le siége de lésions chroniques très étendues et que la vie n'est sauvegardée que grâce à l'intégrité de quelques parties de parenchyme normal ou hypertrophiées (Chauffard). C'est ce qu'on observe souvent lorsqu'on étudie les reins des artério-scléreux.

Lorsque cet état d'équilibre instable est constitué, qu'il survienne encore une intoxication de quelque nature qu'elle soit, et surtout une toxi-infection, la lésion aiguë provoquée par ce nouvel agent, même peu intense, suffira à provoquer la déchéance des organes dont la fonction était déjà si amoindrie.

En somme, les intoxications microbiennes, pratiquées dans des conditions expérimentales variées, permettent de concevoir, à la suite d'une intoxication de durée limitée, l'existence de deux sortes d'états pathologiques : l'un est caractérisé par des lésions progressives et bruyantes; l'autre, par des lésions stationnaires. Mais la répétition et la sommation de ces dernières lésions peuvent être considérées comme constituant les plus importants des facteurs des néphrites chroniques.

Les faits expérimentaux nous ont déjà amené à penser que l'intoxication microbienne, aiguë subaiguë ou chronique, peut jouer un

rôle actif dans la détermination d'un certain nombre d'états morbides en pathologie humaine (maladies du système nerveux, maladie du foie); le mal de Bright, un grand nombre de néphrites aiguës, subaiguës et chroniques, n'ont également bien souvent pas d'autre pathogénie qu'*une ou plusieurs* intoxications, aiguës ou chroniques, récentes ou anciennes, déterminées par des toxines microbiennes.

MÉTHODES D'EXPLORATION DE LA FONCTION RÉNALE

Cryoscopie des urines (Nos 63, 65, 71, 96).

La cryoscopie ou détermination du point de congélation a été appliquée pour la première fois en médecine par Koranyi pour l'étude des maladies du cœur et des reins. Le professeur de Budapesth a montré que le point de congélation Δ d'une urine se rapprochait de 0 degré, lorsque l'élimination urinaire était peu abondante en substances dissoutes, dans les néphrites avec imperméabilité rénale, par exemple. Dans le sang on apprécie bien la concentration moléculaire du sérum en prenant son point de congélation, mais pour les urines, dont le volume est variable, le Δ ne renseigne que sur la concentration et non sur la quantité totale des molécules en dissolution, éliminée. La méthode que nous avons proposée permet au contraire de mesurer ces éliminations.

Raoult ayant établi antérieurement que le point de congélation est proportionnel au nombre de molécules en dissolution, nous avons cherché, avec V. Balthazard, à mesurer la valeur des éliminations en considérant que Δ, point de congélation, représente le nombre de molécules contenu dans l'unité de volume, dans 1 centimètre cube; et comme il importe de connaître la quantité totale de molécules éliminées dans les vingt-quatre heures, nous avons pris non seulement le point de congélation de l'urine totale des vingt-quatre heures, comme l'avaient fait quelques auteurs avant nous, mais encore multiplié ce nombre par le volume V d'urine, pour obtenir la quantité des molécules excrétées en ces vingt-quatre heures ou $\Delta \times V$, lequel, nombre rapporté au poids P de l'individu $\frac{\Delta V}{P}$,

donne la quantité de molécules excrétées en vingt-quatre heures, par kilogramme de poids du corps.

Ce nombre ne nous indique donc plus le degré de concentration urinaire, mais la quantité de substances dissoutes éliminées. La détermination du seul point Δ n'avait pas plus d'intérêt que le chiffre de la densité urinaire. Or, une urine peut avoir une densité élevée parce qu'elle est peu abondante et dans ce cas la diurèse totale est pauvre, insuffisante.

La formule que nous venons d'indiquer aurait pu nous suffire pour apprécier la valeur des éliminations et juger de l'insuffisance rénale, mais chez les cardiaques on peut voir les urines diminuer de quantité, et dans ces conditions, alors même que Δ atteint un chiffre élevé, V étant faible, $\frac{\Delta V}{P}$ sera faible. Il fallait différencier ces deux types d'insuffisance de la défuration urinaire d'origine rénale et d'origine cardiaque. De plus, ce qui est intéressant à apprécier dans l'excrétion rénale, ce sont, comme l'a montré le professeur Bouchard, les matériaux de désassimilation qui sont constitués par toutes les substances à l'exclusion du NaCl, or ce NaCl nous pouvons le doser et, par un calcul très simple (sachant que la solution de NaCl à 1 p. 100 congèle à -0.61) déterminer la part qui lui était attribuable dans le point de congélation total de l'urine. En défalquant cette valeur Δ' de la valeur primitive Δ, nous avons un nombre $\Delta - \Delta' = \delta$ qui représente les substances achlorées, les produits de désassimilation et parmi eux les poisons urinaires; enfin $\frac{\delta V}{P}$ obtenu figurera l'excrétion par vingt-quatre heures et par kilogramme de poids du corps, de ces molécules de déchet.

Nous avons étudié le rapport qui existe entre l'élimination urinaire totale représentée par $\frac{\Delta V}{P}$ et l'élimination des produits de désassimilation $\frac{\delta V}{P}$, rapport qui peut être exprimé par $\frac{\Delta}{\delta}$. Ce rapport a une grosse importance puisqu'il indique, dans la diurèse totale, la valeur des éliminations de déchet, des éliminations utiles; nous avons vu, en effet, en examinant les urines de sujets sains, que les valeurs de $\frac{\Delta V}{P}$ dans les conditions normales de vie et d'ali-

mentation oscillent entre 2.500 et 4.000 et que, pour chacune de ces valeurs extrêmes, le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ reste inférieur (pour chacune respectivement) à 1,50 et 1,80.

Après avoir examiné un grand nombre de sujets indemnes de lésions rénales, nous avons pu construire un tableau des valeurs que $\frac{\Delta}{\delta}$ ne doit pas dépasser pour une valeur donnée de $\frac{\Delta V}{P}$. Au contraire, en étudiant des cas de lésions rénales profondes, d'urémie, nous avons vu ces valeurs $\frac{\Delta}{\delta}$ atteindre des chiffres très supérieurs à ceux que nous avions contatés chez les individus sains, ce qui signifiait que chez ces malades la proportion des éliminations de substances élaborées, produits de déchet, était inférieure à celle du NaCl, substance de passage, non toxique. Dans les cas extrêmes, l'urine très pauvre en substances dissoutes, peut ne contenir plus guère que du NaCl.

Le tableau suivant indique les chiffres auxquels nous nous sommes arrêtés en dernier lieu, pour exprimer ce qu'on a appelé la loi-limite (Chanoz et Lesieur) des valeurs du rapport. $\frac{\Delta}{\delta}$ par rapport à $\frac{\Delta V}{P}$ quand le rein fonctionne normalement.

Pour $\frac{\Delta V}{P}$ =	500 $\frac{\Delta}{\delta}$	ne doit	pas	dépasser :	1,10
—	1000 —	—		—	1,20
—	1500 —	—		—	1,30
—	2000 —	—		—	1,40
-	2500 —	—		—	1,50
—	3000 —	—		—	1,60
—	3500 —	—		—	1,70
—	4000 —	—		—	1,80
—	4500 —	—		—	1,90
—	5000 —	—		—	2
—	5500 —	—		—	2,10
—	6000 —	—		—	2,20

Les valeurs $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ indiquent donc en somme en langage courant l'une le nombre total de molécules sécrétées par les reins en vingt-

quatre heures par kilog., de poids du corps, et l'autre le nombre des substances achlorées des produits de désassimilation de l'organisme. Le quotient $\frac{\Delta}{\delta}$ varie suivant la proportion du NaCl par rapport à l'élimination totale. C'est dire que ce sera dans cette méthode le rapport de NaCl à la diurèse moléculaire totale qui fixera sur la perfection de la fonction rénale. Il importe donc pour bannir les causes d'erreur qu'introduirait un régime anormalement riche en NaCl de soumettre les sujets placés en observation à un régime toujours à peu près semblable pour rendre les faits tout au moins comparables entre eux. Nous soumettons pour notre part nos malades généralement au régime lacté 3 ou 4 litres, pendant deux ou trois jours, pour fixer le type des éliminations, ou à un régime modérément chloruré.

Dans ces formules nous reconnaissons l'existence d'une cause d'erreur, parfois importante, et qui demande à être corrigée dans certains cas. La valeur P qui exprime le poid du corps et permet de rapporter les éliminations au kilogramme corporel est une donnée inexacte. En effet quand nous évaluons les éliminations par rapport au poids du corps, nous attribuons à tous les éléments constitutifs du corps les mêmes capacités vitales, d'assimilation et de désassimilation, de nutrition en un mot. Or, chez certains sujets la graisse augmente considérablement le poids du corps et ne peut être considérée comme matière agissante au même titre que l'albumine. Nous accordons alors à certains individus un poids trop élevé.

Il faudrait, comme l'a démontré le p ofesseur Bouchard, pour que ces mesures aient une véritable précision scientifique, calculer les éliminations suivant le poids de l'albumine fixe du corps. C'est ce que nous avons fait dans un grand nombre de cas, mais comme bien des médecins n'ont pas cru jusqu'à présent fixer leur attention sur ces considérations, qui sont cependant de toute importance, nous avons été contraints de conserver, pour la pratique courante, les formules en questions avec leur élément d'erreur. Toutefois nous devons dire que cette erreur ne doit nous préoccuper que lorsqu'il s'agit d'individus d'un poids supérieur à la normale pour leur taille et leur âge car la correction n'est plus utile pour les sujets amaigris ou à peu près normaux. La correction est aussi nécessaire quand on a affaire à des sujets porteurs d'ascite, ou œdématiés. Dans ces cas nous pensons qu'on pourrait se contenter, si l'on ne consent pas

a établir le chiffre d'albumine fixe, d'attribuer au sujet examiné le poids de l'homme normal de même âge et de même taille en se reportant aux tables données par le prnfesseur Bouchard (*Traité de pathologie générale*).

Quant à l'interprétation des résultats de la cryoscopie des urines suivant le procédé que nous avons indiqué et surtout des variations de la proportion du NaCl par rapport aux substances éliminées qui joue un rôle si important à notre avis, elle est facile si l'on adopte la théorie de la sécrétinn rénale proposée par Koranyi.

Pour cet auteur, on sait, en effet, que les glomérules laissent filtrer une solution aqueuse de NaCl empruntée au sérum sanguin, et que la sécrétion des substances élaborées est le résultat de l'activité des cellules épithéliales des tubes contournés. Mais pour des raisons d'ordre physique très rationnelles, cette sécrétion s'accompagnerait d'une résorption d'une partie du NaCl éliminé par les glomérules, telle que pour une molécule de NaCl résorbée, une molécule de substance élaborée est déversée dans le tube urinaire. C'est ce que Koranyi appelle l'échange moléculaire. On conçoit que si les épithéliums sont altérés, cet échange sera moins parfait et les molécules de NaCl seront éliminées en excès, relativement à ce qui existe dans les conditions physiologiques. Alors notre valeur δ s'écartera d'autant plus de Δ, le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ sera plus élevé et pour une valeur donnée de $\frac{\Delta V}{P}$ atteindra des chiffres supérieurs à ceux que l'on observe chez l'individu dont les reins sont sains.

La méthode d'examen cryoscopique des urines que nous avons proposée repose sur une hypothèse qui est loin d'être démontrée, a-t-on dit; nous pensons qu'il est plus juste de dire qu'elle repose sur des faits d'observation, et que l'interprétation de ces faits peut être fournie en s'appuyant, si l'on veut, sur l'hypothèse de Koranyi. Mais cette interprétation n'est pas nécessaire; cette méthode a donné déjà des résultats qui sont d'accord avec les indications fournies par d'autres procédés d'investigation de la fonction rénale, et entre les mains d'autres observateurs que nous-mêmes.

Nous pensons donc que les renseignements qu'elle peut fournir au médecin, comme complément de l'étude clinique ont tout au moins un avantage, c'est de substituer à des appréciations souvent

vagues des éléments de mesure qui permettent de caractériser d'une façon précise, et assez rapide pour les besoins de la clinique quoiqu'on en ait dit, le taux de la sécrétion rénale.

La chlorurie alimentaire expérimentale. (N°s 85, 88, 105.)

Nos études de cryoscopie des urines nous avaient montré l'importance du rapport entre la quantité du NaCl et des autres substances sécrétées en dissolution dans l'eau urinaire. La conception de Koranyi, relative au mécanisme de la sécrétion rénale, nous avait expliqué l'importance du NaCl dans les phénomènes d'échange moléculaire qui apparaissaient intimement liés à la quantité de NaCl en circulation dans les tubes contournés. Ces considérations nous conduisirent à rechercher si les reins ne se comportaient pas de façon différente suivant les cas, quand on introduisait dans l'organisme de plus grandes proportions de NaCl qu'à l'état normal, et qu'on étudiait consécutivement les éliminations urinaires.

Sous le nom d'*épreuve de la chlorurie alimentaire expérimentale*, terme employé pour la première fois par nous dans notre travail avec notre interne Mauté, et par analogie avec l'épreuve de la glycosurie alimentaire, nous avons décrit les variations des éliminations urinaires, et particulièrement du NaCl sécrété consécutivement à l'absorption d'une quantité connue de NaCl ajouté au régime alimentaire antérieur. Voici comment nous conseillons de pratiquer cette épreuve : le sujet est mis pendant deux jours au régime lacté, 3 litres par vingt-quatre heures ; on recueille les urines et l'on établit le taux du NaCl et les formules de cryoscopie que nous avons indiquées avec Balthazard. Puis on ajoute à ce régime 10 grammes de NaCl par jour, pris en plusieurs fois dans l'espace de quelques heures, et l'on continue à établir les courbes des valeurs cryoscopiques et du NaCl. Au bout de trois jours, on cesse l'administration du NaCl, et on poursuit l'étude des éliminations urinaires pendant au moins deux jours. On obtient, dans ces conditions, des types d'élimination qui, figurés sous forme de courbes comme il convient de faire dans les recherches cryoscopiques, présentent des variations plus ou moins différentes du type normal dans les néphrites, variations qui sont régies suivant nous, par le degré d'altération fonctionnelle du rein.

Que se passe-t-il lorsqu'on soumet le rein à cette épreuve ?

A l'état normal le rein pour un régime alimentaire donné laisse filtrer une quantité de NaCl donnée, proportionnelle aux quantités des autres substances en dissolution. Si l'on ajoute 10 grammes de NaCl à ce régime invariable la proportion de NaCl devra augmenter aussitôt dans l'urine et cesser dès que l'épreuve est terminée, de plus les courbes des valeurs cryoscopiques $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ seront modifiées dans leur rapport réciproque puisqu'il y aura plus de NaCl dans l'élimination totale, ce qui se traduira par une élévation de la courbe $\frac{\Delta}{\delta}$. Si nous voulons expliquer ces faits d'observation en nous appuyant sur la théorie physiologique de Koranyi, nous dirons que les glomérules très perméables ont laissé filtrer de l'eau et du NaCl en quantité inusitée, ce qui indique leur intégrité, que les épithéliums dont le fonctionnement était réglé pour des proportions moins élevées de NaCl n'ont pu effectuer l'échange moléculaire dans les proportions où ils étaeint sollicités à le faire, d'où issue au dehors du NaCl en excès et élévation du rapport $\frac{\Delta}{\delta}$.

Si au contraire nous supposons que les glomérules soient peu perméables, ils laisseront filtrer lentement l'excès du NaCl et dans le cas où les épithéliums seraient peu malades, ceux-ci seraient sollicités à fonctionner avec plus d'activité, d'où élévation du taux des éliminations générales, fait que nous avons observé et sur lequel nous reviendrons tout à l'heure. Enfin, si l'imperméabilité glomérulaire est très prononcée, le cas extrême est réalisé et le NaCl n'est plus éliminé ou n'est éliminé qu'avec un retard très considérable.

Nous ne pouvons passer en revue les éventualités que l'on peut concevoir à ce sujet et nous avons dû nous contenter d'en indiquer quelques-unes pour montrer le principe de la méthode dont nous exposerons les applications plus loin. Cette méthode d'ingestion du NaCl, n'était pas réglée avant nos travaux de façon à constituer un procédé d'exploration du rein, car les recherches de Bohne et de Marischler, dans lesquelles le NaCl urinaire, dosé avant l'épreuve, était recherché pendant et après, n'avaient pas pour but de solliciter artificiellement l'activité fonctionnelle du rein et n'ont pas permis d'établir des types tranchés, comme nous l'avons fait dans les néphrites, suivant la capacité fonctionnelle de l'organe.

Nous ajouterons que, dès le début, nous avons eu soin de déclarer que cette épreuve de la fonction rénale ne pouvait avoir de valeur que chez les sujets apyrétiques, indemnes d'affections inflammatoires ou de pertubations organiques générales, qui troublent les conditions de nutrition et modifient si profondément l'équilibre osmotique de l'organisme comme l'ont bien montré M. Achard et ses élèves. Mais dès l'origine (25 avril 1902, 2 mai 1902) nous avons insisté, sur le rôle important du rein dans le phénomène de la rétention des chlorures en général et ceci contradictoirement avec M. Achard en particulier. Cet auteur, en effet à qui l'on doit une série de travaux de première importance sur la rétention des chlorures, n'étudiait à l'époque où parut notre travail que l'élimination chlorurée avant et après l'ingestion d'une dose de NaCl ou une injection saline. Notant dans les maladies aiguës surtout, mais aussi dans diverses maladies chroniques qu'après l'injection, le NaCl était en moindre quantité dans les urines, il en concluait qu'il y avait une rétention dans les tissus avec fixation d'eau. De plus répondant à notre première communication, M. Achard s'appuyant sur quelques faits, où l'épreuve de la chlorurie n'était d'ailleurs nullement pratiquée avec les précautions que nous avions indiquées, concluait contrairement à ce que nous avions avancé, que dans les néphrites aiguës l'hypochlorurie s'expliquait par la rétention des chlorures dans les tissus, sans qu'il fut nécessaire d'invoquer un trouble éliminateur produit par les lésions rénales. De même dans les néphrites chroniques interstitielles, pour M. Achard, l'hypochlorurie ne pouvait être attribuée, en dehors des complications aiguës ou urémiques, à une incapacité éliminatrice du rein.

Nous avons maintenu dans nos travaux ultérieurs nos premières conclusions, persistant à croire que dans tous les cas où le rein est lésé il y a des troubles variables suivant les moments, passagers ou permanents suivant les cas, dans les éliminations en général et particulièrement dans l'élimination du NaCl, soit ingéré dans l'alimentation ordinaire, soit introduit dans l'organisme dans un but expérimental. L'état du rein en un mot, comme le montraient nos recherches sur la chlorurie alimentaire règle en dehors des cas de maladie aiguë, l'élimination des chlorures et par conséquent leur rétention. Nous avons voulu rappeler ici la part que nous avons prise dans ces études sur la rétention des chlorures puisque des travaux ultérieurs ont

montré le rôle de cette rétention des chlorures dans la production des œdèmes et de divers troubles organiques. Nous insistons d'autant plus sur ces faits que dans les recherches sur les œdèmes et les accidents dus à la rétention chlorurée on a négligé longtemps l'étude de la perméabilité générale du rein et de la perméabilité spéciale aux chlorures dont nous avions indiqué les importantes variations. Toutefois MM. Widal et Javal, ignorant sans doute nos travaux, ont signalé comme un fait nouveau dans une communication toute récente, « les variations de la perméabilité rénale pour le NaCl d'un sujet à l'autre et d'une période à l'autre de la maladie chez le même sujet ». Nous rappellerons seulement que dans notre dernière communication à la Société médicale des hôpitaux du 26 juin 1903, nous montrions encore les différences considérables dans l'élimination du NaCl, après ingestion expérimentale, que peut présenter le rein aux divers stades d'une néphrite, en donnant trois tableaux des éliminations urinaires quotidiennes d'un sujet, prises à des époques de plus en plus avancées de la maladie.

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE ET PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DES NÉPHRITES

Nous avons étudié les diverses espèces de néphrites qui se présentent en clinique, à la lumière des faits expérimentaux que nous avons exposés plus haut, et des indications sur le fonctionnement du rein que nous donnaient les méthodes diverses d'exploration que nous avons décrites dans les pages précédentes (cryoscopie, chlorurie alimentaire, toxicité urinaire et dans certains cas analyse chimique des urines). Ces indications ont été contrôlées souvent par l'étude histologique des reins qui nous a permis de constater que les désordres fonctionnels que nous notions étaient expliqués par les altérations anatomiques. De tout ce matériel d'observations consigné dans diverses publications nous pensons être en droit de tirer les conclusions générales qui suivent.

Néphrites aiguës. (Nos 71, 74.)

Dans les néphrites aiguës dont le tableau clinique est très variable suivant l'intensité des lésions et suivant les accidents pathologiques

surajoutés nous avons pu constater avec Balthazard que si les éliminations n'étaient pas toujours insuffisantes, le plus souvent toutefois la cryoscopie indiquait dans les cas graves une diminution considérable de la diurése moléculaire, caractérisée par des valeurs très basses de $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ et cela d'une façon continue. Le schéma d'insuffisance rénale $\left(\frac{\Delta}{\delta}\text{ trop élevé par rapport à }\frac{\Delta V}{P}\right)$ n'est pas toujours réalisé, soit que les troubles cardiaques fonctionnels ou organiques, fréquents dans ces cas, soit que l'imperméabilité glomérulaire prononcée, modifient les conditions de secrétion glomérulaire et par suite le type cryoscopique. De toute façon la cryoscopie d'après le procédé que nous avons préconisé permet dans ces cas de suivre facilement jour par jour le taux des éliminations, et surtout d'apprécier la valeur des éliminations utiles $\left(\frac{\delta V}{P}\right)$. Elle montre aussi souvent que, indépendamment du volume général des urines, dans les cas heureux, le taux des substances en dissolution, peut se relever notablement ce qui indique une tendance vers l'amélioration ou la guérison.

Néphrites diffuses subaiguës ou chroniques dites parenchymateuses. (Nos 70, 71, 104, 105, 106, et *Thèse* de Moog 1903).

Ces néphrites n'ont pas une formule uniforme en ce qui concerne les éliminations. En effet certaines évoluent progressivement vers la déchéance compléte du parenchyme rénal, d'autres se modifient peu à peu dans leur allure par suite du développement de la sclérose et tendent à se rapprocher du type des scléroses rénales primitives. D'ailleurs ces derniéres peuvent inversement devenir sous des influences diverses le siége de poussées aiguës ou subaiguës qui les rapprochent, pour un temps, au point de vue fonctionnel, des néphrites parenchymateuses. C'est ce qu'on a pu exprimer d'une façon schématique en disant que certaines néphrites parenchymateuses *s'interstitialisent* et certaines néphrites interstitielles *s'épithélialisent*.

Au moment où nous avons commencé nos recherches cryoscopiques (1899-1900) l'étude de l'élimination provoquée au moyen du bleu de méthyléne, de l'iodure etc., avait conduit la plupart des

auteurs à admettre une perméabilité différente, tout au moins en ce qui concerne ces substances étrangères à l'organisme, dans les deux grandes formes classiques des néphrites ; les néphrites épithéliales se distinguant des néphrites interstitielles par une perméabilité normale ou même plus grande qu'à l'ordinaire. M. Bard alla même jusqu'à admettre que cet excès de perméabilité entraînait des accidents pathologiques par le fait d'une « dysurie sanguine par déperdition, et nia l'intoxication par rétention dans ces cas ». Or, la cryoscopie nous conduisait à penser que les éliminations étaient au contraire diminuées dans les cas de néphrite épithéliale et augmentées dans la période de compensation des néphrites interstitielles. Dans notre premier travail d'ensemble avec Balthazard (Presse médicale 17 février 1900) nous nous demandions s'il existait bien des néphrites avec excès de perméabilité quand les tubes sécrétoires étaient altérés. Dans notre communication au Congrès de 1900 (8 août) nous admettions que dans les néphrites parenchymateuses sans sclérose secondaire les éliminations « ne sont pas trop inférieures à la normale. » « Aussi, ajoutions-nous, malgré la continuité du type d'insuffisance rénale les phénomènes d'auto-intoxication ne font-ils dans certains cas leur apparition qu'après un temps assez long durant lequel l'organisme a montré une grande tolérance » à condition que les malades soient soumis à un régime approprié (lait) et observent un repos absolu. Dans notre mémoire du journal de Physiologie et Pathologie générale (septembre 1900), nous accentuions encore notre pensée et nous donnions les observations détaillées, avec examens quotidiens des urines pendant un temps prolongé, où l'on voyait la diminution des éliminations *traduire l'imperméabilité progressive du rein*. Dans d'autres cas, au contraire, caractérisés par la tendance à la sclérose, on voyait des périodes d'éliminations normales ou même exagérées. De ces constatations se dégageait déjà cette conception en contradiction avec l'opinion courante, et que nous n'avons fait que développer dans nos travaux ultérieurs avec Balthazard, Burthe, Moog, que les lésions du rein à prédominance épithéliale, déterminent l'imperméabilité rénale relative et la diminution des éliminations, tandis que les lésions à prédominance scléreuse sans altérations épithéliales aiguës, provoquent l'hyperfonctionnement du rein et se traduisent souvent par l'augmentation des éliminations.

Ces différences de perméabilité du rein permettaient d'expliquer

pourquoi la rétention de certaines substances et notamment des chlorures était plus accusée chez les malades atteints de néphrite parenchymateuse que dans les scléroses rénales.

Si quelques auteurs ont noté, avant ou en même temps que nous, la diminution des éliminations et la rétention des chlorures dans les néphrites parenchymateuses, ils n'en ont rien conclu (Marischler notamment) en ce qui concerne la physiologie pathologique des néphrites. Et nous croyons pouvoir affirmer, en toute vérité, que nos travaux successifs depuis 1900 ont tendu continuellement, avant tous autres, à établir sur des faits anatomiques et cliniques d'une part, et à l'aide de constatations précises par les méthodes de laboratoire, d'autre part, les caractères généraux, des deux grands types de néphrites, en spécifiant pour chacun les variations de l'activité fonctionnelle du rein suivant l'évolution des lésions et suivant les complications qui peuvent modifier la marche de la néphrite.

Il résulte en somme des faits que nous avons étudiés que dans le groupe peu homogène des néphrites subaiguës diffuses, on peut rencontrer des cas différents les uns des autres, mais qui se relient assez bien entre eux, lorsqu'on étudie les éliminations au point de vue cryoscopique.

Dans les cas de néphrite épithéliale pure à évolution subaiguë, progressive, avec lésions étendues, œdèmes considérables, les éliminations étudiées par l'analyse chimique et par la cryoscopie sont *plus ou moins faibles*, le taux des chlorures est peu élevé, le schéma d'insuffisance rénale peut ne pas être réalisé et les valeurs faibles de $\frac{\Delta}{\delta}$ donnent sur les tracés plutôt le caractère que nous avons attribué à l'insuffisance cardiaque. Ce schéma d'insuffisance cardiaque n'est peut-être pas l'expression exacte des troubles fonctionnels prédominants, car il faut tenir compte de la rétention des chlorures par les liquides d'œdèmes. Toutefois nous le considérons comme une indication de la tendance à l'asthénie cardiaque, démontrée également dans bien des cas par la clinique.

En effet, chez les sujets qui ne présent que peu ou pas d'œdèmes, les éliminations sont toujours, dans les formes graves, particulièrement faibles, mais la valeur $\frac{\Delta}{\delta}$ qui caractérise l'insuffisance rénale, dans la méthode cryoscopique, est en général peu élevée parce que

le cœur est peu résistant. Ces malades s'acheminent lentement vers le dénouement fatal par suite de l'insuffisance fonctionnelle du cœur autant que par défaut de perméabilité du rein.

Dans les néphrites qui tendent vers la sclérose, où les altérations épithéliales ont eu des périodes de rémission, il en est tout autrement grâce à l'évolution lente des lésions scléro-épithéliales qui n'ont pas d'emblée et par leur généralisation rapide compromis irrémédiablement la fonction rénale; le cœur s'est alors hypertrophié peu à peu comme dans les scléroses rénales. Il s'est accommodé en quelque sorte aux modifications fonctionnelles imposées au rein par les lésions dont il est le siège (hypertrophie compensatrice partielle). Cette suractivité de travail du cœur se traduit sur les courbes cryoscopiques par une valeur plus élevée de $\frac{\Delta}{\delta}$.

Les éliminations tendent ainsi à se rapprocher de ce qu'elles sont dans les néphrites scléreuses, c'est-à-dire à être *plus abondantes* qu'à l'état normal.

Enfin, dans certaines néphrites diffuses à prédominance épithéliale, après une période d'évolution subaiguë, les lésions restent limitées, stationnaires. Si l'hygiène générale et le régime alimentaire sont institués d'une façon rationnelle, on voit alors l'équilibre s'établir, l'activité du cœur se régler sur la perméabilité du rein. Au point de vue clinique, l'état de la santé apparaît alors satisfaisant, la cryoscopie indique également dans ces cas que les éliminations sont suffisantes, les courbes des diverses valeurs restent dans les limites normales et le schéma d'insuffisance rénale peut pendant fort longtemps ne pas apparaître.

Néphrites scléreuses chroniques.

(N°s 71, 72, 91, 92 et *Thèse* de Burthe 1902.)

Nous avons rapporté, en détail, des observations de néphrites scléreuses chroniques que nous avons étudiées à des époques diverses de leur évolution, les unes à la période de lésions latentes ou révélées seulement par des symptômes vasculaires, les autres à des périodes de plus en plus avancées jusqu'au moment où l'urémie cardiaque ou rénale vient terminer l'existence des malades. De ces faits il ressort avec évidence que les éliminations mesurées par les

seules méthodes qui permettent d'apprécier le taux des substances excrémentitielles rejetées de l'organisme par les reins, la cryoscopie et l'analyse chimique des urines, sont d'une façon générale, en tenant compte du régime alimentaire des malades, pendant longtemps *au-dessus de la normale ou au voisinage de celle-ci.*

Chez certains sujets, les valeurs qui caractérisent la dépuration urinaire sont même extrêmement élevées. Parfois, d'ailleurs, on observe chez le même individu des phases de perméabilité exagérée qui alternent avec des phases où les éliminations, pour des causes diverses, descendent au-dessous de la moyenne. De même, le schéma d'insuffisance rénale tel qu'il a été défini par Claude et Balthazard $\left(\text{valeur trop élevée de } \frac{\Delta}{\delta} \text{ pour } \frac{\Delta V}{P}\right)$ peut n'être réalisé que d'une façon intermittente. On observe le plus souvent seulement le *schéma d'insuffisance rénale* relative, $\frac{\Delta}{\delta}$ *trop élevé avec* $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ *également élevés.*

La *diminution des éliminations et l'insuffisance rénale* vraie, $\left(\frac{\Delta}{\delta} \text{ trop élevé avec } \frac{\Delta V}{P} \text{ et } \frac{\delta V}{P} \text{ faibles}\right)$, ne se montrent que d'une façon accidentelle ou à la période terminale des néphrites scléreuses. Cette perturbation fonctionnelle est sous la dépendance tantôt d'une défaillance du cœur qui ne suffit plus à assurer les conditions de circulation nécessaires au bon fonctionnement des zones d'hypertrophie compensatrice du rein sclérosé, tantôt de complications infectieuses ou toxiques qui greffent en quelque sorte un processus inflammatoire aigu sur les lésions chroniques préexistantes et surtout sur les parties restées saines du rein et douées d'une suractivité fonctionnelle, en quelque sorte providentielle. Sous ces diverses influences qui sont d'ailleurs parfois combinées, le taux des éliminations s'abaisse et les accidents qui traduisent cliniquement l'auto-intoxication urémique apparaissent. Il nous a même semblé que chez les sujets dont l'organisme est accoutumé à ce régime d'éliminations abondantes, les phénomènes d'intolérance se produisent dès que les éliminations sont seulement un peu au-dessous de la moyenne.

Après avoir analysé les signes cliniques des néphrites qui nous occupent, après avoir apprécié par des procédés véritablement de

mesure le taux des éliminations qui, en dehors des complications cardiaques ou autres, nous a paru toujours élevé, et enfin après avoir constaté dans quelques cas que le substratum anatomique des organes était bien en rapport avec l'activité fonctionnelle que nous avions observée pendant la maladie, nous avons essayé de reconstituer l'évolution de la néphrite scléreuse chronique.

Celle-ci nous apparaît, d'après nos recherches pathogéniques antérieures, constituée au début par le développement progressif du tissu interstitiel ou la confluence d'îlots de sclérose disséminés. Simultanément et sous l'influence des lésions rénales mêmes, la tension artérielle s'élève, le cœur s'hypertrophie, les parties du rein restées saines subissent l'hypertrophie compensatrice bien étudiée par M. Chauffard, et les systèmes glomérulo-tubulaires hypertrophiés sont le siège d'une suractivité fonctionnelle qui en modifie progressivement la structure. A travers ces glomérules énormes, distendus par des capillaires où le sang circule sous une forte pression, filtre un volume considérable de liquide qui, au contact des tubes dilatés, dont la surface est double, triple et plus encore de l'état normal, se charge des molécules de substances de désassimilation. Par cette sorte d'équilibre qui se constitue peu à peu grâce à une adaptation réciproque du cœur et du rein à une fonction modifiée, les éliminations restent abondantes. Mais que cette harmonie vienne à être rompue par suite d'une complication cardiaque aiguë primitive (myocardite, endocardite, péricardite) ou chronique, progressive (cardio-sclérose), ou par suite d'une infection, d'une intoxication qui provoquent sur les parties saines des reins des altérations de glomérulo-tubulite aiguë, l'insuffisance rénale plus ou moins accusée, plus ou moins durable, se manifeste. D'autres fois aussi la sclérose rénale atrophique peut aboutir peu à peu à la destruction complète des systèmes glomérulo-tubulaires subsistants, et, malgré les derniers efforts d'un myocarde inégalement résistant, les éliminations finissent par décroître et l'urémie apparaît, dernier terme d'une atrophie progressive du rein.

En résumé la méthode anatomo-clinique que nous avons appliquée à l'étude des néphrites scléreuses à évolution progressive nous a montré que dans ces maladies les éliminations urinaires sont longtemps abondantes et même très abondantes, grâce à une adaptation particulière du système cardio-vasculaire à l'état du rein. L'histologie

en nous révélant la transformation hypertrophique des appareils glomérulo-tubulaires à côté des lésions interstitielles, vient corroborer l'opinion que nous avons formulée sur la physiologie pathologique des néphrites scléreuses chroniques.

Les éliminations urinaires dans l'albuminurie orthostatique.
(N° 68.)

Dans cinq cas que nous avons étudiés avec M. Merklen nous avons constaté une élimination urinaire normale sans aucun signe d'insuffisance rénale. Il semblerait donc que, dans certains cas, ces albuminuries ne soient pas liées à une lésion du rein. Porge est arrivé aux mêmes conclusions. Méry a vu une légère altération de la fonction rénale par la cryoscopie.

Les éliminations urinaires dans les affections du cœur.
(Nos 71, 72, 73, 74.)

La cryoscopie des urines, par l'application des formules que nous avons établies, donne des indications intéressantes sur le fonctionnement du cœur. Il faut distinguer les cas où il existe une suractivité fonctionnelle du cœur, avec ou sans hypertension artérielle et ceux dans lesquels l'asthénie cardio-vasculaire est le symptôme dominant. Que ces troubles fonctionnels résultent d'une lésion cardiaque, pulmonaire ou vasculaire ou d'une perturbation accidentelle de la circulation sous la dépendance du système nerveux, d'un état morbide quelconque, leur expression sera la même au moyen de la cryoscopie.

Tout état qui augmente la tension artérielle ou l'activité du myocarde et accélère le cours du sang dans la grande circulation se traduit par une valeur élevée de $\frac{\Delta V}{P}$ qui pourra, au lieu de 3.000 à 4.000, atteindre 5.000, 6.000 et plus encore. Les valeurs de $\frac{\Delta}{\delta}$ augmentent parallèlement, mais tant que les épithéliums rénaux suffisent à leur tâche, elles ne dépassent pas les chiffres indiqués dans le tableau que nous avons donné plus haut, ce qui exclut l'insuffisance rénale. Ce type se trouve réalisé dans certaines hypertrophies cardiaques, chez

des artério-scléreux avec reins perméables, ou à la suite de l'emploi chez des cardiaques du régime lacté et de toniques du cœur.

Quand celui-ci tend au contraire à faiblir, non seulement dans les cardiopathies à la phase préasystolique, mais aussi lorsqu'il existe nn obstacle circulatoire, on voit le chiffre de $\frac{\Delta V}{P}$ baisser sensiblement en même temps que $\frac{\Delta}{\delta}$ descend au voisinage de 1,10; 1,15. C'est qu'en effet la circulation rénale se ralentit, peu de molécules filtrent par les glomérules, d'où faible valeur de la diurèse moléculaire totale représentée par $\frac{\Delta V}{P}$; d'autre part, le cours de l'urine dans les canalicules sécréteurs se ralentit également, l'urine reste tongtemps au contact des épithéliums, alors, si ceux-ci sont normaux, un grand nombre de molécules de NaCl exsudées du glomérule seront échangées contre des molécules de substances de déchet, la quantité de NaCl diminuera et la valeur δ se rapprochera de Δ; it en résultera que le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ sera plus ou moins voisin de l'unité. C'est ce qui se voit dans l'asystolie, dans laquelle la valeur $\frac{\Delta V}{P}$ descendra à 500, $\frac{\delta V}{P}$ à 300 ou 400 et $\frac{\Delta}{\delta}$ au voisinage de 1,03; 1,05.

Les courbes faites en inscrivant chaque jour les variations de ces diverses valeurs sont des plus instructives pour apprécier d'une façon scientifique la proportion des éliminations, l'expression de l'énergie fonctionnetle du cœur, et pour se rendre compte de l'effet des divers médicaments employés chez les cardiaques. On peut ainsi apprécier beaucoup plus exactement que par la notion du volume seutement des urines, l'état de la dépuration urinaire, et attribuer à certaines polyuries trompeuses la valeur qu'il est juste de leur accorder.

Les éliminations urinaires chez les cardio rénaux. (Nos 71, 73.)

Il est impossible dans certains états morbides complexes de distinguer en clinique les troubles relevant du cœur et ceux qui sont attribuables au rein; les lésions rénales et cardiaques ont évolué

simultanément d'une façon latente jusqu'au jour où les accidents se précipitent d'autant plus rapidement que les deux organes sont toujours solidaires, et que les perturbations fonctionnelles de l'un exagèrent encore la déchéance de l'autre. Nous rapprocherons de cette catégorie nosologique les affections du rein consécutives à l'insuffisance cardiaque primitive, le rein cardiaque, ainsi que les néphrites dans lesquelles les troubles cardio-vasculaires à une période quelconque et surtout à la fin de la maladie viennent augmenter encore l'insuffisance de la dépuration urinaire.

Dans tous ces cas souvent fort complexes, nous avons montré avec Balthazard les indications importantes que peuvent fournir les tracés des valeurs cryoscopiques sur l'état du cœur ou du rein, sur la prédominance des troubles de l'un ou de l'autre organe et sur l'efficacité réelle de telle ou telle médication. Chez ces malades les valeurs de $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ sont faibles et $\frac{\Delta}{\delta}$ est trop élevé. Toutefois si le cœur retrouve son énergie on voit s'accroitre les chiffres de $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$; et si l'état du rein s'améliore, $\frac{\Delta}{\delta}$ s'abaisse; mais si le cœur s'affaiblit peu à peu, si l'asystolie devient menaçante, toutes les valeurs deviennent très faibles. Diverses éventualités sont possibles suivant que le cœur ou le rein sont particulièrement en cause et le médecin qui doit interpréter les courbes cryoscopiques peut en tirer, *toujours avec le concours de la clinique*, des données de la plus haute importance pour le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique.

Les éliminations urinaires dans les maladies infectieuses.

(Nos 72, 73, 90.)

L'étude des urines au moyen de la cryoscopie nous ayant donné des indications sur la valeur fonctionnelle du cœur et des reins dans les cardiopathies et dans les néphrites, nous avons cherché, avec Balthazard, s'il était possible de déceler les modifications de ces organes dans certaines maladies infectieuses et d'en retirer des renseignements utiles sur l'évolution de celles-ci. Mais auparavant il fallait connaître les caractères, à l'examen cryoscopique, des urines

dans les maladies infectieuses suivant un cours normal ; c'est ce que nous avons tout d'abord recherché.

1. *Pneumonies et broncho-pneumonies.* — Les pneumonies et broncho-pneumonies que nous avons suivies jour par jour, au point de vue de la cryoscopie des urines, ont eu une marche régulière et n'ont présenté aucune complication. Ce qui frappe dans l'étude de ces courbes, c'est la richesse des éliminations pendant la période fébrile qui se traduit par des valeurs élevées de $\frac{\Delta V}{P}$ et surtout très élevées de $\frac{\delta V}{P}$, phénomène en rapport avec l'intensité des combustions sous l'influence de l'état fébrile, et que l'analyse chimique des urines faisait prévoir. Au contraire, la courbe de $\frac{\Delta}{\delta}$ se tient pendant cette même période entre 1 et 1,05 ; ce dernier tracé n'indique pas une insuffisance cardiaque puisque $\frac{\Delta V}{P}$ a une valeur normale. Ces faibles valeurs de $\frac{\Delta}{\delta}$ sont en rapport avec la diminution de l'excrétion chlorurée dans la pneumonie. Le jour où se produit la défervescence, les éliminations sont moins abondantes ; les jours suivants elles s'élèvent de nouveau pour revenir aux quantités normales ensuite. Pendant cette dernière période la courbe de $\frac{\Delta}{\delta}$ se modifie, mais seulement deux ou trois jours après le début de la défervescence ; on la voit en effet s'élever de plus en plus en même temps que le chiffre des chlorures augmente dans les urines, et bientôt elle arrive au voisinage de la courbe $\frac{\Delta V}{P}$ qu'elle peut dépasser comme dans le schème d'insuffisance rénale, puis elle prend un type normal. Ce type rénal passager n'a donc pas de signification pathologique et est déterminé par l'élimination chlorurée en excès, comme dans les cas d'alimentation riche en chlorures dont nous avons parlé ailleurs.

Il conviendra donc de rechercher dans les pneumonies ou broncho-pneumonies compliquées de défaillance du myocarde ou de néphrite, les variations de ces courbes.

On est en droit de penser, en effet, que la constation, au cours ou

à la suite de pneumonies, de schèmes de l'insuffisance cardiaque ou rénale décelés pendant plusieurs jours consécutifs indiqueront des perturbations fonctionnelles du cœur ou des reins.

II. *Fièvre typhoïde.* — Dans les fièvres typhoïdes sans complications, la courbe de $\frac{\Delta V}{P}$ reste dans les limites normales pendant toute la période fébrile ; elle ne présente des valeurs un peu plus élevées et variables d'ailleurs d'un jour à l'autre que pendant la période de défervescence. La courbe de $\frac{\delta V}{P}$ accuse des éliminations assez fortes, mais jamais aussi considérables que dans la pneumonie. Pendant la convalescence, toutefois avec la reprise de l'alimentation, les valeurs de $\frac{\delta V}{P}$ atteignent des chiffres très forts. Enfin, la courbe de $\frac{\Delta}{\delta}$ diffère complètement de celle que nous avons notée dans la pneumonie. Pendant la période fébrile elle demeure assez régulière entre 1,10 et 1,30; au moment de la défervescence elle remonte progressivement, et quand les malades commencent à s'alimenter on la voit s'élever tout à coup, dépasser le chiffre que nous considérons comme maximum à l'état normal pour la valeur correspondante de $\frac{\Delta V}{P}$ et figurer par conséquent un type d'insuffisance rénale. Mais ici encore ce type n'a pas la valeur que nous lui avons assignée dans les états pathologiques chroniques, et il ne dure pas : il répond à une perturbation passagère de l'économie sous l'influence d'un régime nouveau, et ce type anormal, momentané, ne peut être considéré comme ayant une valeur séméiologique au point de vue de l'état du rein.

Toutefois le caractère de l'élimination urinaire dans la fièvre typhoïde normale fixé au point de vue cryoscopique, il est à supposer que la modification persistante des courbes suivant le schéma de l'insuffisance cardiaque ou rénale indiquera une lésion de ces organes, mais on ne devra prendre en considération que les perturbations constatées d'une façon constante et non passagère, et notamment l'imperméabilité rénale ne sera affirmée que si les valeurs de $\frac{\Delta}{\delta}$ sont très élevées avec des valeurs de $\frac{\delta V}{P}$ faibles.

Depuis notre premier travail, nous avons eu l'occasion d'observer une fièvre typhoïde avec complications rénales où la cryoscopie donna un type caractéristique de néphrite.

III. *Diphtérie.* — Dans les diphtéries qui évoluent régulièrement, sans complications et se terminent par la guérison, les diverses valeurs que nous considérons ne s'éloignent guère du type normal. Les éliminations représentées par $\frac{\delta V}{P}$ sont assez abondantes. La courbe de $\frac{\Delta V}{P}$ renseigne très exactement sur l'état du cœur.

La courbe de $\frac{\Delta}{\delta}$ dans les formes non compliquées reste inférieure à celle de $\frac{\Delta V}{P}$ et ne descend pas en général à des chiffres aussi faibles que dans la pneumonie ou la fièvre typhoïde.

Nous avons pu observer en revanche des diphtéries compliquées de troubles cardiaques ou rénaux dans lesquelles l'examen cryoscopique nous a indiqué très nettement (et parfois avant tout changement dans les manifestations cliniques) les lésions du cœur et du rein que nous avons vérifiées à l'autopsie. Les courbes de nos valeurs ont été dans ces cas très caractéristiques, elles traduisaient à nos yeux une insuffisance cardiaque et rénale en général très accusée, par exemple :

$$\frac{\Delta V}{P} = 388{,}336; \quad \frac{\Delta}{\delta} = 1{,}22, 1{,}21 \quad \text{et} \quad \frac{\delta V}{P} = 319{,}276.$$

chez un de nos malades, qui avait 2 grammes d'albumine dans ses urines.

Chez un autre enfant, qui au début de sa maladie avait par exemple les valeurs suivantes :

$$\frac{\Delta V}{P} = 2450, \quad \frac{\Delta}{\delta} = 1{,}40 \quad \text{et} \quad \frac{\delta V}{P} = 1720,$$

représentant un type à peu près normal des fonctions rénale et cardiaque, nous voyons un changement subit dans les formules annoncer l'apparition d'accidents graves; en effet $\frac{\Delta V}{P}$ s'abaisse aux chiffres

suivants : 782,794,390; $\frac{\delta V}{P} = 460$, 486, 327, ce qui nous indiquait une insuffisance cardiaque très grande et une diminution des éliminations (stase et imperméabilité glomérulaire), en même temps que $\frac{\Delta}{\delta}$ s'élevant à 1,70, 1,63 annonçait une imperméabilité des épithéliums rénaux intense.

L'enfant mourut de syncope et l'examen histologique du myocarde nous montra en effet, dans ce cas, une dégénérescence graisseuse très étendue des fibres musculaires du cœur ; les coupes des reins révélaient d'autre part l'existence d'une néphrite aiguë avec dégénérescence graisseuse des épithéliums.

IV. *Tétanos.* — Dans un cas de tétanos grave et qui a guéri, nous avions conservé bon espoir pendant tout le cours de la maladie car les éliminations urinaires n'indiquaient aucun trouble fonctionnel du cœur ou du rein, et nous avons pu annoncer la convalescence normale, avant la chute de la fièvre et la disparition des contractures en nous appuyant sur les éliminations critiques décelées par la cryoscopie, et sur la recherche de la toxicité urinaire, dont les résultats sont consignés dans le tableau suivant.

	Volume.	Δ	NaCl p. 100	δ	$\frac{\Delta V}{P}$	$\frac{\delta V}{P}$	$\frac{\Delta}{\delta}$	Uro-toxies.	Coefficient urotoxique.
4 septembre.	650	212	5,42	179	2100	1160	1,16	26	0,40
8 —	618	203	6	167	1700	1528	1,20	24,6	0,33
10 —	800	155	5,68	121	1900	1470	1,29	53	8,88
11 —	850	196	5,82	161	2558	2100	1,21	»	»
12 —	1225	190	7,28	146	2100	2930	1,39	94	1,44
13 —	845	192	5,08	161	2700	2260	1,19	»	»
15 —	800	222	6,2	184	2960	2450	1,20	»	»
16 —	800	180	8,2	130	2500	1790	1,38	44	0,75
17 —	1700	100	5,22	68	2930	1990	1,47	»	»
18 —	3200	67	2,1	54	3970	3200	1,24	46	0,79
19 —	4200	61	4,8	42	4740	3260	1,45	»	»
20 —	4100	72	4,2	41	5460	3560	1,53	»	»
26 —	3700	94	7,64	48	6440	3280	2	40	0,74
29 —	4000	99	8	50	7330	3700	1,99	»	»
30 —	2550	115	7,56	69	5470	3250	1,68	53	0,98

Nous pensons donc, d'après ces exemples, que dans les maladies infectieuses dans lesquelles on connaît le type général des courbes de $\frac{\Delta V}{P}$, $\frac{\delta V}{P}$ et $\frac{\Delta}{\delta}$, les variations suivant le schéma d'insuffisance car-

diaque ou le schéma d'insuffisance rénale que nous avons décrites ailleurs, peuvent renseigner dans bien des cas sur les complications cardiaques ou rénales qui surviennent au cours de la maladie. Au moment de la crise, et dans la période de convalescence de ces maladies, il faut savoir toutefois que les perturbations de l'économie sous l'influence de la chute de la fièvre, des modifications du régime, etc., peuvent provoquer des modifications dans les formules auxquelles on ne devra pas attacher la valeur séméiologique que nous leur reconnaissons en pathologie cardiaque et rénale, si elles ne sont que passagères.

Ces réserves faites, nous croyons que dans le cours des maladies infectieuses et dans la convalescence, les indications fournies par la cryoscopie des urines conservent l'importance et toute la valeur que nous leur avons attribuées ailleurs au point de vue du diagnostic et du pronostic des complications résultant d'une insuffisance fonctionnelle du cœur ou du rein. Dans sa *Thèse* sur le Syndrome urinaire dans la Scarlatine et la Diphtérie de l'Enfance (Paris, 1902), R. Loffé a montré le profit que pouvait retirer le clinicien de la cryoscopie des urines et de la chlorurie alimentaire, pratiquées suivant les méthodes que nous avons formulées.

Les éliminations urinaires dans la grossesse.

(N°s 71, 73, 105 et *Thèse* de Mlle Lévy [1].)

Nous avons relevé fréquemment dans nos travaux, l'insuffisance rénale chez les femmes enceintes. Mlle Lévy l'a observée surtout chez les femmes ayant eu plusieurs grossesses, et particulièrement dans des cas où il existait de la glycosurie. Le schéma d'insuffisance rénale révélé par la cryoscopie dans ces cas est-il artificiel ou exprime-t-il réellement un trouble de la fonction rénale? Cette dernière opinion est d'autant plus soutenable que nous savons que la femme enceinte doit se défendre contre de multiples processus d'auto-intoxication et que cette auto-intoxication peut être à la fois cause et effet de la lésion rénale. La cryoscopie peut, d'après notre expérience personnelle, donner des indications précieuses pendant la grossesse et permet

(1) Mlle M. Lévy. Cryoscopie des urines au cours de la grossesse. *Thèse* de Paris, 1902.

de prévenir bien des accidents graves, par l'emploi d'un régime approprié, accidents que la recherche de l'albumine seule, qu'on se contente de faire en général, ne laisse pas prévoir.

DES ÉLÉMENTS DE PRONOSTIC FOURNIS DANS LES MALADIES DU CŒUR ET DES REINS PAR LA CRYOSCOPIE DES URINES ET LA CHLORURIE ALIMENTAIRE EXPÉRIMENTALE

(Nos 63, 65, 72, 85, 88, 105 et *Thèse* de Mauté, Paris, 1903.)

Nous avons déjà dit que chez des sujets atteints de lésions cardiaques ou rénales, la faible valeur des éliminations caractérisée par une valeur basse de $\frac{\delta V}{P}$, et surtout l'abaissement continu et progressif de cette valeur, indiquait, quelque fût le volume des urines, une anurie relative avec toutes ses conséquences au point de vue de l'auto-intoxication. La cryoscopie montrant que malgré les médicaments employés, et indépendamment du volume général des urines, le taux des éliminations utiles caractérisé par $\frac{\delta V}{P}$ ne se relève, nous permet de porter un pronostic très grave dans les cardiopathies comme dans les néphrites; les malades sont alors emportés par l'urémie cardiaque ou rénale.

La faible valeur de $\frac{\Delta}{\delta}$, au voisinage de 1,05 chez un sujet dont le cœur est suspect, est d'un pronostic sérieux. Elle indique que malgré l'état satisfaisant en apparence de la circulation périphérique, la circulation locale au niveau du rein se fait mal; c'est un signe précoce d'asystolie rénale, comme la douleur du foie dans l'asystolie hépatique. L'asystolie confirmée, irréductible est caractérisée toujours par une valeur très faible, immuable de $\frac{\Delta}{\delta}$ au voisinage de 1.

Nous pensons qu'en ce qui concerne le rein, l'*épreuve de la chlorurie alimentaire* permet d'apprécier mieux que toute autre procédé la capacité fonctionnelle de l'organe et d'en tirer des indications sur le régime alimentaire qui convient à telle ou telle catégorie de malades.

Nous avons exposé plus haut le principe de cette épreuve et les résultats qu'elle donne chez l'homme sain. Chez les sujets atteints de néphrite subaiguë ou chronique, en dehors des complications inflammatoires ou de perturbations organiques diverses, on peut observer l'une des modalités suivantes dans les résultats de l'épreuve.

Première variété. — Le rein se comporte sous l'influence de l'ingestion de NaCl en excès comme chez les sujets sains. La courbe des chlorures montre qu'il existe une élimination chlorurée proportionnelle à la quantité ingérée.

L'examen des tracés cryoscopiques révèle un schéma d'insuffisance rénale quand il n'existait pas auparavant ou exagère celui qui avait été noté auparavant $\left(\text{valeur trop élevée de } \frac{\Delta}{\delta}\right)$.

La courbe de ce rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ comme celle du chlorure total s'abaisse *brusquement* lorsqu'on cesse l'ingestion de NaCl. Comme chez le sujet sain, la courbe de $\frac{\Delta V}{P}$ s'élève beaucoup plus que celle de $\frac{\delta V}{P}$ qui peut rester sans changement; ces modifications disparaissent aussitôt, à la fin de l'expérience. Nous avons vu que les sujets présentant ce type, quelque soit la forme de leur néphrite, même atteints d'albuminurie prononcée, supportent bien l'alimentation ordinaire carnée.

Deuxième variété. — Chez une autre catégorie de malades la courbe d'élimination des chlorures est à peu près semblable à celle de la variété précédente, mais l'ingestion de NaCl en excès a pour effet de modifier les éliminations urinaires exprimées par les valeurs cryoscopiques. La diurèse moléculaire totale $\frac{\Delta V}{P}$ est encore ici plus forte, mais la courbe des éléments achlorés $\frac{\delta V}{P}$ s'élève notablement. comme si l'échange moléculaire au niveau des tubuli avait été plus actif et qu'une plus grande quantité de molécules, produit de la sécrétion tubulaire eut été déversée; par conséquent les courbes $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ s'élèvent ici parallèlement. Comme conséquence le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ n'est

pas modifié ou l'est peu de sorte que si le schéma d'insuffisance rénale $\left(\frac{\Delta}{\delta}\text{ trop élevé}\right)$ n'existait pas auparavant, il n'apparaît pas davantage pendant l'épreuve. Il paraît donc bien que dans ces cas le *NaCl a excité le fonctionnement du rein, a augmenté la diurèse moléculaire des produits de déchets.* Toutes ces modifications cessent après l'épreuve. Toutefois la diurèse moléculaire achlorée $\frac{\delta V}{P}$ reste souvent encore longtemps supérieure à ce qu'elle était auparavant.

Ces malades supportent assez bien l'alimentation carnée et végétarienne, contenant du NaCl, mais de temps en temps ils doivent en suspendre l'emploi. Nous avons souvent vu de petites doses de NaCl ajoutées à l'alimentation lactée ou végétarienne, améliorer le fonctionnement du rein.

Troisième variété. — Ici le NaCl ne commence à apparaître en excès que le lendemain ou le surlendemain de la première prise; son élimination en excès se poursuit de plus après la cessation de l'épreuve pendant un temps variable (*retard de l'élimination chlorurée*). Il en résulte que la courbe de $\frac{\Delta V}{P}$ ne s'élève que peu à peu et n'atteint pas des valeurs élevées, il en est de même de $\frac{\delta V}{P}$, enfin le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ est également peu modifié, il ne subit qu'une élévation relative, mais un peu prolongée. Ces malades doivent être tenus en observation, le régime lacté leur est presque toujours nécessaire, et le moindre écart d'alimentation détermine chez eux des phénomènes d'insuffisance rénale.

Quatrième variété. — Dans les néphrites parvenues à une période avancée de leur évolution et que nous avons vues se terminer par la mort dans un temps relativement court, on constate que l'ingestion de NaCl n'est pas suivie d'une augmentation des chlorures de l'urine, même chez les sujets non œdématiés.

Le type d'insuffisance rénale artificiel n'est naturellement pas provoqué $\left(\text{valeur trop élevée de }\frac{\Delta}{\delta}\right)$, les courbes de $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ sont parfois un peu plus élevées comme si la diurèse moléculaire des substances achlorées était un peu plus forte, mais en somme toutes

les courbes cryoscopiques comme celle du taux du NaCl, sont remarquables par le peu de variations qu'elles présentent avant, pendant ou après l'épreuve.

Ces quatre variétés sont peut-être un peu schématiques, il existe évidemment en pratique des cas présentant des types intermédiaires, mais elles répondent à la généralité des néphrites qui quelle que soit leur forme en clinique peuvent être rapprochées de l'une ou de l'autre catégorie. Ces données ont déjà été d'ailleurs confirmées dans un certain nombre de publications parmi lesquelles nous signalerons surtout l'important travail de de Grazia en Italie (*Riforma medica*, 1903) et la communication récente du professeur Teissier de Lyon (*Lyon médical* décembre 1903).

Sur le mode d'action du chlorure de sodium ingéré en excès dans les néphrites (nº 105.)

Chez certains sujets atteints de lésions rénales l'ingestion de NaCl en grande quantité provoque non seulement la rétention des chlorures mais celle des produits de désassimilation, la dépuration urinaire est notablement entravée, des œdèmes se produisent, puis des troubles généraux graves et des phénomènes d'auto-intoxication (Widal). Quelle a été l'action de NaCl dans ces cas? Nous avons vu précédemment que chez quelques malades dont le rein est lésé, mais dans de faibles proportions le NaCl ingéré en excès, et éliminé normalement ou plus lentement, semble favoriser la diurèse des molécules achlorées, ou molécules de substances élaborées. On peut admettre que dans ces cas le NaCl déversé par les glomérules moins rapidement que chez les sujets sains, arrive en moins grande quantité à la fois au niveau des épithéliums, que l'échange moléculaire peut être excité en quelque sorte d'une façon plus active, d'où élévation du taux des substances achlorées. Mais si ce NaCl est sécrété continuellement en excès les glomérules congestionnées par l'excès du fonctionnement deviendront impropres à la filtration et les épithéliums sollicités d'une façon trop pressante finiront par être frappés d'incapacité fonctionnelles résultat d'une sorte de surmenage hors de proportion avec leur état dynamique. Nous avons comparé ces troubles à ceux qu'entraîne l'emploi hors de propos de la digitale. A dose trop considérable, ce médicament peut causer le surmenage car-

diaque et un état sub-asystolique, dangereux même pour un cœur nssez résistant, fatal parfois pour un muscle fatigué ; à dose même peu élevée elle pourra être également nuisible pour un myocarde surmené si on n'a eu soin, avant la prise digitalique, de diminuer l'excès de tension veineuse dont le cœur ne pourrait vaincre la résistance. Ces considérations nous ont amené à penser que l'emploi judicieux du NaCl pourrait rendre des services dans le traitement des néphrites, et à attribuer à l'influence excito-sécrétoire du sel ingéré en petite quantité certaines actions thérapeutiques heureuses, comme l'ont déjà prouvé depuis longtemps l'emploi de certaines eaux minérales chlorurées sodiques. Le sel ne doit donc pas être banni de l'alimentation dans toutes les néphrites comme on tend à le faire aujourd'hui poussant à l'extrême une conception juste, il est vrai, dans bien des cas.

La décapsulation du rein dans les néphrites médicales.
(Nos 81, 101.)

Ignorant les travaux cliniques de Edebhols, nous avions entrepris avec V. Balthazard des expériences de décapsulation chez le chien dont les premiers résultats furent consignés dans notre communication du 1er mars 1901, quand nous fûmes avertis de la publication du chirurgien américain dans *Medical Record* du 21 décembre 1900. Nous nous étions proposés d'étudier les modifications urinaires créées par la décortication de l'organe et de rechercher s'il était possible de créer des conditions de circulation nouvelle dans le rein grâce à la formation d'adhérences et de néo-vaisseaux. En examinant au point de vue cryoscopique les urines des animaux décapsulés, nous avons constaté que l'excision de la capsule déterminait un certain ralentissement dans la circulation rénale, d'où résultait un meilleur fonctionnement des épithéliums, avec une pression intravasculaire moins grande. La constatation de ces modifications fonctionnelles était intéressante à cause des applications qu'on en pouvait tirer pour la pathologie humaine. Mais de plus nous avons pu nous rendre compte que, dans quelques cas, des anastomoses s'étaient établies entre les vaisseaux de la surface du parenchyme rénal et ceux des organes voisins (épiploon particulièrement). Dans ces conditions, il était permis de penser que l'irrigation du rein

pouvait être avantageusement modifiée par ces néo-vaisseaux surtout au point de vue de la circulation veineuse ou lymphatique. Ces notions ont été vérifiées par MM. Georges Gayet et Bassan (de Lyon) qui, par l'injection à la gélatine colorée, de reins décapsulés, ont pu démontrer après nous, et mieux que ne l'avaient pu faire nos constatations histologiques, la réalité d'une circulation complémentaire s'étendant jusque dans la profondeur du parenchyme rénal aprés la formation d'adhérences corticales.

De tous ces faits on est en droit de conclure que les remarquables résultats obtenus par Edebhols et plus récemment par Pousson en France dans la décapsulation des reins atteints de néphrites médicales, peuvent être dus à la décongestion de l'organe étranglé dans sa capsule. La décortication, en libérant le parenchyme, rend la circulation plus facile, et active le fonctionnement des épithéliums, comme l'ont prouvé nos faits expérimentaux. De plus, la décapsulation diminue les phénomènes d'œdème interstitiel qui sont très fréquents dans les néphrites congestives et constituent une des causes les plus fréquentes d'oligurie et d'anurie. Enfin la production ultérieure d'adhérences et d'une circulation collatérale par l'intermédiaire de celles-ci, laisse supposer qu'aprés la décapsulation, l'irrigation vasculaire sera rendue meilleure et la déplétion veineuse surtout sera facilitée dans une certaine mesure.

De l'urémie chez les phtisiques (N° 39.)

Nous avons passé en revue dans ce mémoire couronné par la Faculté de médecine, les conditions pathogéniques qui favorisent l'apparition des lésions rénales chez les phtisiques et les accidents d'auto-intoxication urémique qui en sont la conséquence. Nous avons insisté toutefois sur la rareté des phénoménes urémiques chez ces malades dont le rein semble voué, par suite des sources multiples d'infection auxquelles il parait exposé, à une insuffisance fonctionnelle inévitable. Enfin, aprés avoir exposé les diverses formes cliniques que revét l'urémie dans ces conditions, nous avons montré les difficultés du diagnostic en nous appuyant sur plusieurs observations personnelles.

Ulcérations hémorragiques de la peau et des muqueuses dans l'urémie (N° 97.)

Il s'agissait dans ce cas observé avec M. Dalché d'une variété de purpura urémique dont les lésions étaient remarquables à divers points de vue. Elles débutèrent par des hémorragies qui se firent jour, à la face interne des joues, sur les parties latérales de la langue, dans le fond de la dépression ombilicale, et au niveau des plis radiés de l'anus, en même temps que des taches purpuriques caractéristiques se développaient çà et là sur les téguments. Le suintement sanguinolent se produisit d'une façon continue, puis des ulcérations apparurent sur les régions que nous venons d'indiquer, par suite de la nécrobiose progressive des tissus. Mais les ulcérations ainsi constituées étaient remarquables par leur marche progressivement extensive, leur forme circulaire, leur fond atone laissant suinter continuellement du sang et leurs bords surélevés, taillés à pic, leur donnant l'aspect de rhagades, de condylomes suivant les parties considérées. L'histologie nous a montré dans ces élevures une hypertrophie papillaire et une réaction inflammatoire marquée des tissus avoisinants. L'irritation causée par les produits toxiques contenus dans le sang épanché à leur surface, et les frottements exercés sur les points malades peuvent rendre compte du développement de ces ulcérations qui sont à rapprocher des ulcérations buccales, gastriques intestinales etc., signalées dans l'urémie.

Adéno-épithéliome du rein. (N° 13.)

Observation et étude histologique d'une petite tumeur du rein à propos de laquelle nous avons passé en revue avec Ch. Lévi les cas semblables, déjà publiés. Ces tumeurs sont plutôt des épithéliomes que des adénômes; elles sont souvent hémorragiques; mais le sang restant dans les cavités kystiques donne naissance à une *hématonéphrose intraparenchymateuse* différente de l'*hématonéphrose* proprement dite des épithéliomas du hile, à larges boyaux cellulaires, dans lesquelles le rein forme une poche distendue par le sang, quand la tumeur du hile s'oppose à l'écoulement de celui-ci par l'uretère.

Néphrite interstitielle chez l'enfant. (N° 20.)

Symptômes de néphrite interstitielle des mieux caractérisées quoique de date récente, chez une fillette de douze ans. Mort par urémie convulsive. Petits reins scléreux, contractés de 30 et 60 grammes. Pas d'étiologie connue.

Atrophies unilatérales du rein. (Nos 14, 101.)

Dans deux cas nous avons observé des atrophies unilatérales complètes du rein. Le premier fait est celui d'une malade qui fut opérée pour des accidents d'hématurie rénale qui avaient été attribués à un néoplasme. Le rein était volumineux, non douloureux et fut reconnu lors de l'intervention atteint de pyélo-néphrite calculeuse. On pratiqua la néphrectomie; la malade succomba bientôt anurique. Le rein du côté opposé était réduit à un moignon scléreux dans lequel on reconnaissait encore au microscope quelques glomérules fibreux et quelques tubes.

L'atrophie rénale était également des plus accusées chez un jeune malade atteint d'accidents urémiques très graves et qui semblait toutefois dans des conditions favorables pour subir la décapsulation. On fit l'incision lombaire du côté droit, mais l'on ne put découvrir le rein. A l'autopsie nous constations que le rein était gros comme le doigt, réduit à une mince lame fibreuse, perdue dans la graisse de la loge rénale. Ces faits prouvent la nécessité de pratiquer avant toute intervention opératoire sur le rein la division vésicale des urines, ou le cathétérisme des uretères.

PUBLICATIONS DIVERSES

Policlinique du mardi à la Salpêtrière. — Leçons du professeur Raymond, publiées dans le *Bulletin médical*, 1896.

Sur les dermatoses diathésiques et pathogénétiques. — Leçon du professeur Gaucher, in *Bulletin médical*, 1896.

La lutte contre la tuberculose. — *Revue de la tuberculose*, juillet 1903.

OBSERVATIONS ET DOCUMENTS

Hémiplégie avec hémianesthésie d'origine urémique, in *thèse* de Baillet, « les Paralysies urémiques », 1896.

Pneumothorax consécutif à l'ouverture d'une caverne pulmonaire dans la plèvre interlobaire chez un enfant de trois ans, in *thèse* de Mlle Chrzanowska : « Du Pneumothorax chez l'enfant », 1897.

DOCUMENTS DIVERS DANS LES THÈSES DE

Borst. — La molécule urinaire élaborée moyenne, 1901.

Durandeau. — Les coefficients urinaires dans les cirrhoses, 1901.

G. Villaret. — Études sur des urines de goutteux, 1901.

F. Burthe. — Les éliminations urinaires dans les néphrites scléreuses chroniques, 1902.

Mlle Madel. Lévy. — La cryoscopie des urines dans la grossesse, 1902.

Mauté. — La chlorurie alimentaire expérimentale. Pronostic et diététique dans les néphrites chroniques, 1903.

A. Moog. — Les éliminations urinaires dans les néphrites subaiguës dites parenchymateuses, 1903.

INDEX

CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1893

1894

1895

13. Adéno-épithéliome du rein. Hémorragie du rein droit. Néphrectomie partielle suivie de guérison. *Soc. anat.*, 15 mars 1895. . . . 92
14. Tuberculose laryngée sous-glottique. Adénopathie cervicale. Sténose glottique. Intubation. *Soc. anat.*, 15 mars 1895. 33
15. Phlébite à pneumocoques des sinus et des veines de l'encéphale. *Soc. anat.*, 15 mars 1895. 32
16. Cancer des voies biliaires par effraction dans le cancer primitif du foie, avec M. A. Gilbert. *Archives gén. de Médecine*, mai 1895 56
17. Anévrysme de la pointe du cœur, oblitération de la coronaire antérieure. Mort subite. *Société anat.*, 10 mai 1895. 32
18. Cancer colloïde du pylore. Résection stomacale. Récidive au bout de huit mois. Généralisation au péritoine et aux ovaires, avec M. Charles Lévi. *Soc. anat.*, 17 mai 1895 19
19. Lithiase biliaire. Cancer du foie propagé à la vésicule. Cholécystotomie. *Soc. anat.*, 5 juillet 1895. 47
20. Néphrite interstitielle chez l'enfant. *Soc. anat.*, 26 juillet 1895. 93
21. Méningite suppurée à staphylocoques chez un vieillard. Kyste du corps pituitaire. *Soc. anat.*, 26 juillet 1895 42
22. Du cancer colloïde du péritoine, avec Charles-Lévi. *Arch. génér. de Méd.*, août 1895 19
23. Troubles oculaires multiples consécutifs à une attaque d'apoplexie hystérique. *Soc. méd. des hôpit.*, 29 novembre 1895. 43
24. Des ulcérations de la langue chez les phtisiques. *Soc. de Biol.*, décembre 1895 23
25. Recherches expérimentales sur la tuberculose des voies biliaires, avec M. Gilbert. *Soc. de Biol.*, 21 décembre 1895. 42
26. Stérilité du pus des bubons d'origine blennoragique avec MM. Gaucher et Sergent. *Comptes rendus de la Soc. de Dermatologie*, 1895 . 35
27. Dermatite herpétiforme. Etude microscopique et chimique, avec MM. Gaucher et Barbe. *Bull. de la Soc, de Dermat.*, juin 1895. . . . 35

1896

28. Etroitesse congénitale de l'aorte et de l'artère pulmonaire chez un tuberculeux. *Bull. de la Soc. anat.*, 7 février 1896. 34
29. De la maladie polykystique du foie et des reins. *Bull. de la Soc. anat.*, 7 février 1896. 19
30. Des hémorragies de la vésicule biliaire d'origine toxi-microbienne. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, février 1896. 46
31. Un cas d'hypothermie remarquable au cours d'une hépatite subaiguë, avec M. Gaucher. *Bull. de la Soc. médicale des hôpitaux*, juillet 1896 57
32. Deux cas de purpura infectieux et toxique chez des enfants. *Revue des maladies de l'enfance*, mars 1896. 30
33. Ulcérations tuberculeuses du duodénum. *Bull. de la Soc. anat.*, 20 mars 1896. 26
34. De l'érythème noueux syphilitique, avec M. de Beurmann, *Annales de Dermatologie*, 1896. 34

35. Tuberculose expérimentale du foie par l'artère hépatique, avec M. Gilbert. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 16 mai 1896. . . . 42
36. Myélites expérimentales produites par les toxines strepto-staphylococciques. *Bull. de la Soc. de Biologie*, 3 juin 1898 36
37. Réflexions à propos d'un cas de dermatite herpétiforme, avec considérations sur la nature de cette affection (avec M. Gaucher). *Bull. de la Soc. de Dermatologie*, juillet 1896. 35
38. Lésions de la moelle dans les intoxications microbiennes expérimentales. *Congrès de Neuropathologie de Nancy*, 1896. 36
39. De l'urémie chez les phtisiques. Mémoire déposé à la Faculté de Médecine, 15 octobre 1896. 91
40. Hémorragies de la vésicule biliaire d'origine toxinique. *Soc. anat.*, 3 juillet 1898. 46

1897

41. Calcification de la vésicule biliaire. *Bull. de la Soc. anat.*, février 1897. 57
42. Essai sur les lésions du foie et des reins déterminées par certaines toxines. *Thèse* de doctorat de la Faculté de Médecine, mars 1897. 49, 57
43. Auto-intoxication générale et infection biliaire avec M. Charrin. *Soc. de Biologie*, 26 juin 1897. 13
44. Ramolissement du cervelet par artérite syphilitique, avec M. Josué. *Soc. anat.*, 25 juin 1897. 41
45. Myélite expérimentale subaiguë à forme de sclérose en plaques par intoxication tétanique. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, octobre 1897, et *Archives de Physiologie*, octobre 1897. 38
46. Purpura attribué à l'intoxication par la benzine, avec M. Le Noir. *Soc. méd. des hôpitaux*, 4 nov. 1897. 30
47. Atrophie musculaire expérimentale, par intoxication pyocyanique. avec M. Charrin. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, décembre 1897. 39

1898

48. Paralysie expérimentale sous l'influence des venins. Altération de la moelle (poliomyélite) et des nerfs (névrite), avec M. Charrin. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, mars 1898. 40
49. La botuline et la toxine diphtérique, avec M. Charrin. *Arch. de Pharmacodynamie*, mai 1898. 12
50. Sur la formation de néomembranes périviscérales au cours des septicémies aiguës, avec M. Charrin. *Soc. de Biologie*, 11 juin 1898. 13
51. De l'emploi des rayons de Rœntgen dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Rapport présenté au Congrès de la tuberculose, juillet 1898. 33
52. Méningo-encéphalo-myélite déterminée chez le chien par le bacille de la septicémie des cobayes, avec M. Phisalix. *Soc. de Biologie*, 23 juillet 1898. 40

1899

1900

71. Cryoscopie des urines appliquées à l'étude des maladies du cœur et des reins, avec M. Balthazard. *Journ. de Phys. et de Pathol. générales*, septembre 1900 . . . . 63, 71
72. Cryoscopie des urines dans quelques maladies infectieuses, avec M. Balthazard. *Journ. de Phys. et Path. gén.*, septembre 1900. . . . 80
73. Cryoscopie des urines dans les maladies du cœur, des reins et dans les maladies infectieuses, avec V. Balthazard. *XIIIe Congrès intern. de Médecine*, août 1900 . . . . 6, 3, 71, 80

1901

74. La cryoscopie des urines. Applications à l'étude des affections du cœur et des reins, avec M. Balthazard. 1 vol., librairie J.-B. Baillière, janvier 1901 . . . . 63, 71
75. La lécithine dans la tuberculose, avec M. Zaky. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 27 juillet 1901 et *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* du 23 septembre 1901. 22
76. La lécithine dans la tuberculose. *Presse médicale*, 28 septembre 1901 23
77. Pleurésie diaphragmatique. Tuberculose du diaphragme, avec M. A. Delille. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 6 décembre 1901 33
78. Endocardite infectieuse suraiguë et endocardite infectieuse chronique. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 13 décembre 1901. 28
79. Dysenterie sporadique. Arthropathies dysentériques. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 20 décembre 1901. 20
80. Sur les lésions des animaux tuberculisés traités par la lécithine. *Revue de la Tuberculose*, décembre 1901 22

1902

81. Des effets de la décapsulation rénale, avec M. Balthazard. *Soc. de Biologie*, 1er mars 1902. 90
82. Maladies de l'isthme, de l'encéphale, du bulbe et du cervelet. *Traité de Médecine* (Brouardel et Gilbert), avril 1902. 41
83. Maladies des méninges rachidiennes. *Traité de Médecine* (Brouardel et Gilbert), avril 1902. 42
84. Des effets de la décapsulation rénale, avec M. Balthazard. *Jour. de Physiol. et de Pathol. générales*, mai 1902. 90
85. La chlorurie alimentaire expérimentale dans les néphrites, avec M. Mauté. *Soc. méd. des hôpitaux*, 2 mai 1902 68
86. Recherches hématologiques dans la tuberculose expérimentale, avec M. Zaky, *Soc. de Biologie*, 10 mai 2902. 21
87. Recherches sur les modifications du sang dans la tuberculose et particulièrement dans la tuberculose expérimentale, avec M. Zaky. *Revue de la Tuberculose*, juillet 1902. 21
88. La chlorurie alimentaire expérimentale dans les néphrites, avec M. Mauté. *Arch. gén. de Médecine*, août 1902. 68
89. Erythème scarlatiniforme prétuberculeux et infection tuberculeuse suraiguë. *Revue de la Tuberculose*, septembre 1902. 34

90. Un cas de tétanos traité par la méthode de Baccelli. Guérison. *Soc. méd. des hôpitaux*, 24 octobre 1902. 20
91. Recherches sur les éliminations urinaires et la physiologie pathologique des néphrites scléreuses chroniques, avec M. Burthe. *Soc. méd. des hôpitaux*, 28 octobre 1902. 75
92. Recherches sur les éliminations urinaires et la physiologie pathologique des néphrites scléreuses chroniques, avec M. Burthe. *Journ. de Physiol. et de Pathol. générales*, novembre 1902. 75
93. Recherches sur l'adrénaline, avec M. Bouchard. *Académie des Sciences*, 1er décembre 1902. . . . . 11, 12
94. Traitement du vertige auriculaire par le bromure à hautes doses. *Bull. des Soc. Méd. d'arrondissements*, 5 décembre 1902. 43

1903

95. Méningite cérébro-spinale à méningocoque compliquée d'endocardite, avec M. Bloch. *Soc. de Biologie*, 17 janvier 1903. 42
96. Remarques sur la cryoscopie des urines, avec M. Balthazard. *Journ. de Physiol. et de Pathol. générales*, janvier 1903. 65
97. Ulcérations hémorragiques de la peau et des muqueuses dans l'urémie, avec M. Dalché. *Soc. méd. des hôpitaux*, 23 janvier 1903. . . . 92
98. Les nævi artériels de la peau et des muqueuses et les maladies du foie. *Soc. méd. des hôpitaux*, 6 février 1903. 55
99. Sténonite à bacilles de Koch au cours d'une tuberculose pulmonaire, avec M. Bloch. *Gazette des hôpitaux*, 12 mars 1903. 24
100. Angio-cholécystite calculeuse suppurée; valeur diagnostique de l'examen hématologique. *Soc. méd. des hôpitaux*, 18 mars 1903. 47, 48
101. La décapsulation des reins dans les néphrites médicales. *Soc. méd. des hôpitaux*, mai 1903. 90
102. Sur l'atrophie secondaire dans la cirrhose hypertrophique alcoolique. *Soc. méd. des hôpitaux*, 1er mai 1903. 55
103. Cirrhoses tuberculeuses expérimentales. *Soc. méd. des hôpitaux*, 5 juin 1903. 45
104. Les éliminations urinaires dans les néphrites subaiguës diffuses dites parenchymateuses, avec M. Moog. *Soc. méd. des hôpitaux*, 26 juin 1903. 72
105. La rétention des chlorures et la pathogénie des œdèmes au cours des néphrites, avec M. Mauté. *Soc. méd. des hôpitaux*, 26 juin 1903. 89
106. Recherches sur l'élimination dans les néphrites subaiguës diffuses dites parenchymateuses, avec M. Moog. *Journ. de Physiol. et de Pathol. générales*, juillet 1903. 72
107. La lutte contre la tuberculose. *Revue de la Tuberculose*, juillet 1903. 94
108. L'hémorragie péritonéale dans la tuberculose péritonéale aiguë. *Revue de la Tuberculose*, décembre 1903. 26

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 6280.